

Osphos – vial label

DIN 02440776

Veterinary use only / Usage vétérinaire seulement

 **OSPPOS[®] Injection**

Clodronate disodium injection / Clodronate disodique injectable

60 mg/mL STERILE / STÉRILE

Consult leaflet for complete information. / Voir le feuillet pour les informations complètes.

Warnings: Keep out of reach of children. Not for use in horses that are to be slaughtered for use in food.

Mises en garde: Garder hors de la portée des enfants. Ne pas administrer chez les chevaux devant être abattus à des fins alimentaires.

Net : 15 mL

Osphos – carton – front panel

DIN 02440776

Veterinary use only

Usage vétérinaire seulement

 **OSPPOS[®] Injection**

Clodronate disodium injection / Clodronate disodique injectable

60 mg/mL

STERILE / STÉRILE

Bisphosphonate

Warnings: Keep out of reach of children. Not for use in horses that are to be slaughtered for use in food.

Mises en garde: Garder hors de la portée des enfants. Ne pas administrer chez les chevaux devant être abattus à des fins alimentaires.

Net : 15 mL

Osphos – carton – back panel

Dechra Ltd.

North Yorkshire, BD23 2RW, UK

Imported and distributed by /

Importé et distribué par :

Dechra Veterinary Products Inc.

1 Holiday Avenue, East Tower

Suite 345, Pointe-Claire

Québec, Canada, H9R 5N3

Lot/EXP: See bottom of carton

Osphos – carton – bottom panel

LOT :

EXP.:

Osphos – carton – side panel English

Active ingredients: Each mL contains 60 mg clodronate disodium (as clodronate disodium tetrahydrate), EP.

Contains no preservatives.

Indications: For the control of clinical signs associated with navicular syndrome in horses.

Dosage and administration: Consult package insert for detailed instructions.

For intramuscular injection.

The recommended dose is 1.8 mg/kg body weight (3 mL/100 kg body weight) up to a maximum dose of 900 mg (15 mL) per horse.

Divide the total volume of OSPHOS Injection to be administered evenly into three (3) separate injection sites.

Storage: Store below 30°C. Single dose vial, discard unused portion.

Dechra June 17, 2019

Osphos – carton – side panel French

Ingrédients actifs : Chaque ml contient 60 mg de clodronate disodique

(sous forme de tétrahydrate de clodronate disodique), EP.

Ne contient aucun agent de conservation.

Indications : Pour le contrôle des signes cliniques associés au syndrome naviculaire chez le cheval.

Posologie et mode d'administration : Veuillez consulter la notice pour les directives détaillées.

Administrer par injection intramusculaire.

La posologie recommandée est de 1,8 mg/kg de poids corporel (3 mL/100 kg de poids corporel) jusqu'à une dose maximale de 900 mg (15 mL) par cheval.

Diviser le volume total de OSPHOS Injection à administrer de façon égale en trois (3) sites d'injections distinctes.

Entreposage : Conserver à moins de 30°C. Fiole à dose unique, jeter la portion inutilisée.

Osphos – carton – top panel English

 **OSPHOS[®] Injection**

Clodronate disodium injection / Clodronate disodique injectable

60 mg/mL

Bisphosphonate

DIN 02440776

Veterinary use only

 **OSPHOS[®] Injection**

Clodronate disodium injection, 60 mg/mL

THERAPEUTIC CLASSIFICATION: Bisphosphonate

DESCRIPTION: Clodronate disodium is a non-amino, chloro-containing bisphosphonate. Chemically, clodronate disodium is a (dichloromethylene) diphosphonic acid disodium salt and is manufactured from the tetrahydrate form.

ACTIVE INGREDIENTS: Each mL contains 60 mg clodronate disodium (as clodronate disodium tetrahydrate), EP.

Contains no preservatives.

INDICATIONS: For the control of clinical signs associated with navicular syndrome in horses.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Administer by intramuscular injection. Divide the total volume of OSPHOS Injection to be administered evenly into three (3) separate injection sites.

The recommended dose is 1.8 mg clodronate disodium/kg body weight (3 mL per 100 kg body weight) up to a maximum dose of 900 mg (15 mL) per horse.

Clinical improvement is most evident at 2 months post-treatment (see EFFICACY). If there is no response to initial therapy, the horse should be re-evaluated.

For horses that initially respond to OSPHOS Injection but do not maintain their clinical improvement for 6 months, OSPHOS Injection may be re-administered at 3 to 6 month intervals based on recurrence of clinical signs. For horses that respond to OSPHOS Injection and maintain clinical improvement for 6 months, OSPHOS Injection should be re-administered after clinical signs recur.

CONTRAINDICATIONS:

- Do not use OSPHOS Injection in horses with known hypersensitivity to clodronate disodium.
- Do not use this product in horses with impaired renal function or with a history of renal disease.

CAUTIONS:

- The effect of bisphosphonates on the skeleton of growing horses has not been studied, therefore use in horses less than 4 years of age is not recommended.
- The safe use of OSPHOS Injection has not been evaluated in breeding horses or pregnant or lactating mares. Bisphosphonates have been shown to cause fetal developmental abnormalities in laboratory animals and may be excreted in milk. Therefore, this drug should not be used in pregnant or lactating mares, or breeding horses.

- Ensure that horses are adequately hydrated when administering the product.
- Concurrent administration of other potentially nephrotoxic drugs should be approached with caution and renal function should be monitored (see ADVERSE REACTIONS).
- Caution should be used when administering bisphosphonates to horses with conditions affecting mineral or electrolyte homeostasis (e.g., hyperkalemic periodic paralysis, hypocalcemia, etc.) since bisphosphonates affect plasma concentrations of calcium, magnesium and potassium, immediately post-treatment, with effects lasting up to several hours.
- Avoid overdosing with this product as increased bone fragility has been observed in laboratory animals and humans treated with bisphosphonates at high doses or for long periods of time.

WARNINGS:

- Keep out of reach of children.
- Not for use in horses that are to be slaughtered for use in food.
- Care should be taken when handling the product to avoid self-injection, especially by pregnant women. In case of accidental self-injection, consult a physician immediately.
- Avoid contact with skin or eyes. Accidental spillage on the skin or eyes should be washed off with water.

ADVERSE REACTIONS:

Overview:

As a class, bisphosphonates may be associated with gastrointestinal and renal toxicity. Renal and gastrointestinal adverse reactions may be associated with high plasma concentrations of the drug. The administration of bisphosphonates has been associated with abdominal pain (colic), discomfort, and agitation in horses. Clinical signs usually occur shortly after drug administration and may be associated with alterations in intestinal motility. In horses treated with the recommended dose of OSPHOS Injection, these clinical signs (see Tables 1 and 4) usually began within 2 hours of treatment.

Bisphosphonates inhibit bone resorption and decrease bone turnover which may lead to an inability to repair microdamage within the bone. In humans, atypical femur fractures have been reported in patients on long term bisphosphonate therapy; however, a causal relationship has not been established.

Post-approval experience:

Although all adverse reactions are not reported, the following adverse reaction information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Events are listed in decreasing order of frequency: renal failure, polyuria, polydipsia, abdominal pain, anorexia, lethargy, behavioral disorder (e.g.: head shaking, flehmen response, lip licking), hypercalcemia, urine abnormalities, electrolyte disorder, abnormal test result, hyperactivity, recumbency, hyperthermia, injection site pain, discomfort, muscle tremor, injection site oedema, anemia, and urticaria. In very rare cases, death has been reported as an outcome of the adverse events listed above.

Field trial data:

One hundred forty-six horses (111 OSPHOS Injection, 35 saline control) of various breeds, 4 to 22 years of age, and weighing 367-601 kg (807 to 1322 lb) were included in the field study safety analysis.

Following treatment on Day 0, 10 horses had clinical signs of discomfort or nervousness, cramping, pawing, and/or colic within 2 hours post-treatment. One horse experiencing colic and hives required treatment with flunixin and dexamethasone to resolve clinical signs. In 8 of the 10 horses, 10 to 15 minutes of hand walking resulted in resolution of clinical signs. In one horse, clinical signs resolved without hand walking. Three additional horses experienced lip licking, yawning, and/or head shaking. Adverse reactions occurring within 2 hours post-treatment with OSPHOS Injection or the saline control are summarized in Table 1.

Table 1: Adverse reactions occurring within 2 hours post-treatment

Clinical signs	OSPHOS Injection (n=111)	Control (n=35)
Uncomfortable, Nervous, Colic, and/or Pawing	9.0% (10)	0% (0)
Lip licking	5.4% (6)	0% (0)
Yawning	4.5% (5)	0% (0)
Head shaking	2.7% (3)	0% (0)
Injection site swelling	1.8% (2)	2.9% (1)
Colic requiring treatment*	0.9% (1)	0% (0)
Hives/Pruritus	0.9% (1)	0% (0)

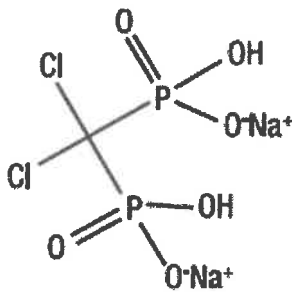
* This horse experienced colic and hives and recovered after treatment with flunixin and dexamethasone.

To report suspected adverse drug reactions, contact Dechra at 1-855-332-9334.

INFORMATION FOR HORSE OWNERS: Owners should be advised to observe their horse for at least 2 hours post-treatment for signs of colic, agitation, and/or nervous system abnormalities. If a horse appears uncomfortable, nervous, or experiences cramping post-treatment the owner should be advised to hand walk the horse for 15 minutes until signs resolve. Owners should be advised to contact their veterinarian if the horse displays abnormal clinical signs.

CLINICAL PHARMACOLOGY: Clodronate disodium is a non-nitrogen bisphosphonate that inhibits bone resorption by binding to hydroxyapatite crystals (inhibiting their formation and dissolution), and by exerting direct cellular effects on osteoclasts (inhibiting osteoclast cell function). It has a high affinity for solid-phase calcium phosphate and therefore accumulates in bone. Bound to bone matrix, clodronate disodium enters resorbing osteoclasts, alters their morphology and reduces the number of active osteoclasts, regardless of the cause of osteoclast activity. Clodronate disodium increases bone mass by inhibiting bone resorption and retarding bone turnover.

The structural formula of clodronate disodium is:



In humans, 60 to 80% of clodronate disodium administered intravenously is eliminated unchanged in the urine and 5% in the feces; the remainder of the dose is distributed to bone. The bone residence time in horses could not be estimated. However, in numerous studies, the half-life of clodronate disodium in rodent bone (long bones and lumbar vertebrae) has been estimated to be months to years.

The pharmacokinetic profile of OSPHOS Injection after a single intramuscular administration in horses diagnosed with navicular syndrome at doses of 300 mg, 900 mg and 1500 mg of clodronate disodium is characterized by rapid absorption of clodronic acid (0.5-0.7 h) and a longer terminal elimination phase. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum concentration (C_{max}) increased proportionally with dosage. A dose of 900 mg administered intramuscularly has a plasma half-life of approximately 5.6 ± 2.6 hours, a C_{max} of 7.5 ± 1.7 µg/mL and a time to maximum concentration (T_{max}) of approximately 0.6 hours.

EFFICACY: A double masked 3:1 randomized, negative control, multi-site field study evaluated the effectiveness of a single dose of 1.4 mg/kg OSPHOS Injection (maximum dose of 900 mg/horse) for the control of clinical signs associated with navicular syndrome in horses. The 146 enrolled horses had a unilateral or bilateral forelimb lameness of Grade ≥ 2 on the AAEP lameness scale (Grade 0 to 5) and a diagnosis of navicular syndrome based on lameness exam, diagnostic nerve blocks, and radiographic signs indicative of the bony changes associated with navicular syndrome. Of the enrolled horses, 111 were treated with OSPHOS Injection and 35 with a saline control. Lameness scores were recorded pre-treatment and on Study Days 28, 56 and 180. There were 114 horses (86 OSPHOS Injection, 28 saline control) included in the statistical analysis. Efficacy was evaluated on Day 56 post-treatment and results are shown in Table 2 below. A horse was considered a treatment success if the lameness grade in the primarily affected limb improved by at least 1 AAEP grade and there was no worsening of lameness grade in the other forelimb on Day 56 post-treatment as compared to the pre-treatment assessment.

Table 2: Day 56 treatment success rate

Study Day	OSPHOS Injection	Saline	P value*
56	74.7%	3.3%	0.0028

* P Value and estimated success rates are based on back-transformed mean estimates from the statistical analysis.

Treatment success based on Day 28 and Day 180 lameness scores was also assessed but not statistically analyzed. Results are shown in Table 3 below. The 68 OSPHOS treated horses that were treatment successes on Day 56 were followed to the Day 180 assessment, and the 18 horses that were treatment failures on Day 56 were considered to remain treatment failures at Day 180.

No Day 180 lameness evaluation was performed on these horses. Of the 68 treatment successes from Day 56, 60 horses were evaluable at Day 180. Of these 60 horses, 51 remained treatment successes at Day 180 based on improvement in lameness grade as compared to Day 0. However, 21 of these 60 evaluable horses demonstrated an increase in lameness grade at Day 180 as compared to their Day 56 evaluation.

Table 3: Day 28 and Day 180 treatment success rates

Study Day	OSPHOS Injection	Saline
28	67.4% (60/89)	20.7% (6/29)
180	65.4% (51/78*)	None evaluable

* The 60 horses which completed the Day 180 lameness evaluation and the 18 treatment failures from Day 56.

ANIMAL SAFETY: Two studies were conducted to assess the safety of OSPHOS Injection in horses: a six-month target animal safety study (TAS) and a two-phase pilot study evaluating

- 1) The safety of concurrent use of the recommended 1X dose (1.8 mg/kg) with an NSAID
- 2) The safety of a single 5X (9 mg/kg) dose.

TAS Study: OSPHOS Injection was administered to 32 healthy adult horses at 0, 1.8, 3.6 and 5.4 mg/kg (0, 1, 2, and 3X the recommended dose) every 28 days for 6 consecutive months. OSPHOS Injection was administered by intramuscular injection with the total volume divided evenly into at least three separate injection sites with a maximum of 15 mL per injection site. Injection site reactions were identified in 10 horses out of 32 (7 treated, 3 controls). Reactions in horses treated with OSPHOS Injection were characterized by soft or firm swellings and resolved within 10 days.

Clinical pathology evaluations showed a dose-related trend for increases in BUN and creatinine post-treatment. A statistically significant increase in the mean BUN concentration was observed in the 2X and 3X groups when compared to the 0X group at 48 hours post-treatment on all six treatment days, but this increase was mild and not considered clinically significant. Statistically significant higher creatinine concentrations were reported for the 3X group compared to the 0X group on Day 0, Day 28, Day 84 and Day 112. However, these statistical differences were not considered clinically significant since the group Least Square means were within the reference range.

A dose-related trend for an increase in potassium was observed for up to 6 hours post-treatment. Individual animal potassium concentrations were within the reference range with the exception of two 3X horses with post-treatment potassium concentrations up to 5.3 mg/dL (reference range: 3-5 mg/dL). Decreases in chloride and increases in glucose, creatine kinase, AST, and ALT were also observed post-treatment. All these values returned to normal by the end of the study. End of study evaluations concluded that bone density (bone mineral concentration) and bone strength (mechanical testing of cortical bone) remained similar between all dose groups.

After the third monthly intramuscular administration in horses of the 3X dose group, a decrease in apparent mean total systemic clearance was seen (0.08 ± 0.02 mL/h), compared to the estimated mean total systemic clearance (0.12 ± 0.02 mL/h) in the horses of the 1X dose group. This decrease resulted in a greater than proportional increase in systemic drug exposure ($AUC = 62.49 \pm 18.52$ h* μ g/mL) and

plasma elimination half-life ($T_{1/2} = 2.89 \pm 1.33$ hours) compared to the AUC and $T_{1/2}$ values obtained in horses receiving the 1X dose.

The most common post-treatment observations were clinical signs related to abdominal discomfort (colic) and the central nervous system (yawning, flehmen, tongue rolling, head shaking and neck writhing). As indicated in Table 4 below, the incidence of colic was dose-related. The severity of colic was also dose-related; in the 3X group, clinical signs of colic often persisted after hand walking and horses were often walked more than once. However, no horses in any treatment group received medical treatment.

Colic-related clinical signs began shortly after treatment administration and all horses returned to normal within 5.5 hours post-treatment. Other post-treatment clinical signs were noted in this study and are included in Table 4.

Table 4: Incidence of abnormal clinical signs in the TAS study

Clinical signs	Number of observations per treatment group			
	0X	1X	2X	3X
Colic*	4 (8.3%)	2 (4%)	26 (54%)	45 (94%)
Colic requiring hand walking	0 (0%)	0 (0%)	8 (31%)	36 (80%)
Yawning	5	17	16	30
Flehmen	0	0	8	2
Tongue rolling	1	10	8	10
Head shaking	1	5	3	7
Neck writhing	0	0	0	6
Pawing	4	4	12	23
Agitation	1	1	7	10
Depression	0	2	5	21
Muscle fasciculations/Trembling	0	0	1	4

* Signs of colic included repeated lying down and rising, rolling, kicking at the abdomen, stretching of the abdomen and/or other typical signs of abdominal discomfort.

** Percentage incidence for colic was calculated by dividing number of observations by the 48 treatment administrations per group.

Two-phase Study: In Phase I of this study, six horses were administered phenylbutazone orally twice a day at a dose of 4.4 mg/kg on Days 0 to 3, administered OSPHOS Injection at 1.8 mg/kg (1X) by intramuscular injection into 3 sites once on Day 4, and continued on phenylbutazone orally twice a day at a dose of 2.2 mg/kg on Days 4 to 6. In Phase II, after a 15 day washout, the same six horses were administered a single dose of OSPHOS Injection at 9 mg/kg (5X) by intramuscular injection divided evenly into 5 separate injection sites.

In Phase I, three horses had elevations in BUN above the reference range (up to 42 mg/dL; reference range 8-25 mg/dL) 48 hours post-treatment. BUN concentrations returned to normal prior to Phase II of the study. In Phase II, five out of six horses developed changes in attitude associated with signs of agitation or nervousness including pawing, circling, and tail twitching within 6 minutes of dosing. Four of six horses also developed clinical signs including excessive yawning, flehmen, tongue rolling, head shaking, and head bobbing. All six horses developed mild to moderate muscle fasciculations between 2

and 30 minutes post-treatment. By 30 minutes post-treatment, four out of six horses also developed signs of discomfort and possible abdominal pain including full body stretching, repetitive lying down and rising, and kicking at the abdomen. At approximately one hour post-treatment, one horse exhibited agitation and clinical signs of colic requiring medical therapy. The horse responded to medical therapy and was clinically normal at 7 hours post-treatment. Three out of six horses developed temporary gait abnormalities that included mild to moderate hypermetria, spasticity, or mild ataxia. Four out of six horses developed mildly elevated BUN concentrations by 48 hours post-treatment and one horse had a creatinine concentration slightly above the reference range (2.0 mg/dL; reference range 0.9-1.9 mg/dL) for 12 hours post-treatment.

STORAGE: Store below 30°C. Single dose vial, discard unused portion.

PRESENTATION: OSPHOS Injection is supplied in cartons with each carton containing one clear glass 20 mL vial with 15 mL (900 mg) clodronate disodium (60 mg/mL) per vial.

Patent number: 2,627,942

Dechra Ltd.

North Yorkshire, BD23 2RW, UK

Imported and distributed by:

Dechra Veterinary Products Inc.

1 Holiday Avenue, East Tower, Suite 345

Pointe-Claire, Quebec, Canada H9R 5N3

Tel.: 1-855-332-9334

DIN 02440776

Usage vétérinaire seulement

OSPHOS[®] Injection

Clodronate disodique injectable, 60 mg/ml

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE : Bisphosphonate

DESCRIPTION : Le clodronate disodique est un bisphosphonate non aminé contenant du chlore. Chimiquement, le clodronate disodique est un sel d'acide disodique dysphonique (dichlorométhylène) et il est fabriqué à partir de la forme tétrahydratée.

INGRÉDIENTS ACTIFS : Chaque ml contient 60 mg de clodronate disodique (sous forme de tétrahydrate de clodronate disodique), EP. Ne contient aucun agent de conservation.

INDICATIONS : Pour le contrôle des signes cliniques associés au syndrome naviculaire chez le cheval.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Administrer par voie intramusculaire. Diviser le volume total de OSPHOS Injection à administrer de façon égale en trois (3) sites d'injections distincts.

La posologie recommandée est de 1,8 mg de clodronate disodique/kg de poids corporel (3 ml /100 kg de poids corporel) jusqu'à une dose maximale de 900 mg (15 ml) par cheval.

L'amélioration clinique est surtout évidente 2 mois après le traitement (voir EFFICACITÉ). S'il n'y a aucune réponse au traitement initial, le cheval devrait être réévalué.

Pour les chevaux qui répondent au traitement initial avec OSPHOS Injection, mais dont l'amélioration clinique n'est pas maintenue pendant 6 mois, il est possible d'administrer OSPHOS Injection à nouveau dans un intervalle de 3 à 6 mois selon la récurrence des signes cliniques. Chez les chevaux qui répondent à OSPHOS Injection et qui maintiennent une amélioration clinique après 6 mois, il faut administrer OSPHOS Injection à nouveau lorsque les signes cliniques réapparaissent.

CONTRE-INDICATIONS :

- Ne pas utiliser OSPHOS Injection chez les chevaux ayant une hypersensibilité connue au clodronate disodique.
- Ne pas utiliser ce produit chez les chevaux qui ont une fonction rénale affaiblie ou qui ont des antécédents de maladies rénales.

PRÉCAUTIONS :

- L'effet des bisphosphonates sur le squelette des chevaux en croissance n'a pas été étudié. Par conséquent, l'utilisation de OSPHOS Injection chez les chevaux âgés de moins de 4 ans n'est pas recommandée.
- L'innocuité de l'utilisation de OSPHOS Injection chez les juments gestantes, qui allaitent et qui sont destinées à la reproduction n'a pas été évaluée. Il a été démontré que les bisphosphonates causent des

anomalies dans le développement foetal chez les animaux de laboratoire et peuvent être excrétés dans le lait. Ce médicament ne devrait donc pas être administré chez les juments gestantes, qui allaitent et qui sont destinées à la reproduction.

- S'assurer que les chevaux sont hydratés de façon adéquate lorsqu'ils reçoivent ce produit.
- L'administration concomitante d'autres médicaments à potentiel néphrotoxique devrait être faite avec prudence et les fonctions rénales devraient être surveillées (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).
- La prudence est requise lors de l'administration de bisphosphonates à des chevaux qui souffrent de troubles affectant l'homéostasie des minéraux ou des électrolytes (p. ex., paralysie périodique hyperkaliémique, hypocalcémie, etc.), car l'administration de bisphosphonates affecte la concentration plasmatique du calcium, du magnésium et du potassium, immédiatement après le traitement, et ce pendant plusieurs heures.
- Éviter une surdose de ce produit, car une fragilité accrue des os a été observée chez les animaux de laboratoire et chez les humains traités avec des bisphosphonates à forte dose ou pendant une période prolongée.

MISES EN GARDE :

- Garder hors de la portée des enfants.
- Ne pas administrer chez les chevaux devant être abattus à des fins alimentaires.
- Manipuler le produit avec soin afin d'éviter une auto-injection accidentelle, particulièrement pour les femmes enceintes.

Lors d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin.

- Éviter tout contact avec les yeux ou la peau. En cas de contact accidentel, la peau ou les yeux devraient être rincés avec de l'eau.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Aperçu général :

La classe des bisphosphonates peut être associée à une toxicité gastro-intestinale et rénale. Des réactions rénales et gastro-intestinales indésirables peuvent être associées à une concentration plasmatique élevée du médicament. L'administration de bisphosphonates a été associée avec des douleurs abdominales (coliques), de l'inconfort et de l'agitation chez les chevaux. Les signes cliniques sont généralement observés peu de temps après l'administration et peuvent être associés à une altération de la motilité intestinale. Chez les chevaux traités avec OSPHOS Injection, ces signes cliniques (voir les Tableaux 1 et 4) se manifestent habituellement dans les 2 heures qui suivent le traitement.

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse et diminuent le remaniement osseux ce qui pourrait causer une incapacité à réparer des micro dommages dans les os. Chez l'humain, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées chez des patients recevant des bisphosphonates à long terme; cependant aucune relation de causalité n'a pu être établie.

Expérience suite à la mise en marché:

Même s'il est reconnu que toutes les réactions indésirables ne sont pas rapportées, les informations suivantes au sujet des réactions indésirables sont basées sur le rapport volontaire de l'expérience suite à l'approbation du médicament. Il est généralement reconnu que cette méthode résulte en un taux de rapport qui sous-évalue significativement le taux réel. Il est à noter que les réactions indésirables suspectées listées ici reflètent le rapport et non la causalité. Les catégories de réactions indésirables sont listées en ordre décroissant de fréquence : insuffisance rénale, polyurie, polydipsie, douleur abdominale, anorexie, léthargie, troubles de comportement (ex. : secouements de la tête, flehmen, léchage des lèvres), hypercalcémie, anomalies urinaires, désordre électrolytique, résultat anormal à un test, hyperactivité, position couchée, hyperthermie, douleur au site d'injection, inconfort, tremblements musculaires, œdème au site d'injection, anémie, et urticaire.

Dans de très rares cas, le décès a été rapporté à la suite de réactions indésirables listées ci-dessus.

Données provenant d'essais cliniques :

Cent quarante-six chevaux (111 OSPHOS Injection, 35 témoins avec saline) de races diverses, âgés de 4 à 22 ans, pesant entre 367 et 601 kg (807 et 1322 lb) ont été évalués lors d'une étude d'innocuité sur le terrain.

Une fois le traitement administré, 10 chevaux ont manifesté des signes cliniques (inconfort, nervosité, crampes, piaffement et/ou coliques) dans les 2 heures qui ont suivi. Un cheval qui a souffert de coliques et de démangeaisons a nécessité un traitement par la flunixin et la dexaméthasone pour résoudre ces signes cliniques. Chez 8 chevaux sur 10, il a suffi de faire marcher le cheval en laisse pendant 10 à 15 minutes pour que les signes cliniques se dissipent. Chez un des chevaux, les signes cliniques sont disparus sans marche. Trois autres chevaux ont manifesté un léchage des lèvres, des bâillements et/ou des secouements de la tête. Les réactions indésirables observées dans les 2 heures qui ont suivi l'administration de OSPHOS Injection ou saline sont répertoriées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Réactions indésirables observées dans les 2 heures qui ont suivi le traitement

Signes Cliniques	OSPHOS Injection (n=111)	Témoin (n=35)
Inconfort, Nervosité, Colique et/ou Piaffements	9,0% (10)	0% (0)
Léchage des lèvres	5,4% (6)	0% (0)
Bâillements	4,5% (5)	0% (0)
Secouements de la tête	2,7% (3)	0% (0)
Inflammation au site d'injection	1,8% (2)	2,9% (1)
Colique nécessitant un traitement*	0,9% (1)	0% (0)
Démangeaisons/Prurit*	0,9% (1)	0% (0)

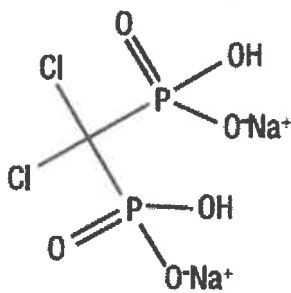
** Ce cheval a eu une colique et des démangeaisons, et les signes se sont dissipés après un traitement par la flunixin et la dexaméthasone.*

Pour déclarer des réactions indésirables aux médicaments, veuillez contacter Dechra au 1-855-332-9334.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PROPRIÉTAIRES DE CHEVAUX : Les propriétaires devraient observer leurs chevaux pendant au moins 2 heures après le traitement pour détecter des signes de coliques, d'agitation et/ou d'anomalies du système nerveux. Si un cheval semble inconfortable, nerveux ou qu'il semble avoir des crampes à la suite du traitement, le propriétaire devrait marcher le cheval en laisse pendant 15 minutes jusqu'à ce que les signes se dissipent. Les propriétaires devraient être avisés de consulter leur vétérinaire si le cheval présente des signes cliniques anormaux.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Le clodronate disodique est un bisphosphonate non azoté qui a une affinité élevée pour le phosphate de calcium en phase solide et ainsi s'accumule dans les os. Cette substance inhibe la résorption osseuse en inhibant la formation et la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite et en exerçant des effets cellulaires directement sur les ostéoclastes (ce qui inhibe les fonctions cellulaires des ostéoclastes). Fixé à la matrice osseuse, le clodronate disodique pénètre dans les ostéoclastes qui résorbent l'os, modifie leur morphologie et réduit le nombre d'ostéoclastes actifs, sans égard pour la cause de l'activité des ostéoclastes. En inhibant la résorption osseuse et en retardant le renouvellement osseux, le clodronate disodique augmente la masse osseuse.

La structure moléculaire du clodronate disodique est :



Chez l'humain, 60 à 80% du clodronate disodique administré par voie intraveineuse est éliminé sous forme inchangée dans l'urine et 5% dans les selles ; le reste est distribué aux os. La durée de vie dans les os des chevaux n'a pas pu être établie. Toutefois, de nombreuses études ont estimé que la demi-vie du clodronate disodique dans les os des rongeurs (os longs et vertèbres lombaires) s'étend sur des mois, voire des années.

Le profil pharmacocinétique de OSPHOS Injection suite à une administration intramusculaire unique aux doses de 300 mg, 900 mg et 1500 mg de clodronate disodique, chez les chevaux ayant un diagnostic de syndrome naviculaire, est caractérisé par une absorption rapide d'acide clodronique (0.5-0.7 h) et une longue phase d'élimination terminale. L'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent de façon proportionnelle à la dose. Une dose de 900 mg administrée par voie intramusculaire a une demi-vie plasmatique d'environ 5,6 ± 2,6 heures, une C_{max} de 7,5 ± 1,7 µg/mL et un temps d'environ 0,6 heures pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}).

EFFICACITÉ : Une étude de terrain à sites multiples, à double insu et randomisée dans un rapport 3:1 avec témoin négatif, a évalué l'efficacité d'une dose unique de 1,4 mg/kg de OSPHOS Injection (dosage maximum de 900 mg/cheval) pour le contrôle des signes cliniques associés au syndrome naviculaire chez les chevaux. Les 146 chevaux qui ont participé à l'étude souffraient de boiteries unilatérales ou

bilatérales des membres antérieurs de grade ≥ 2 sur l'échelle de boiterie de l'AAEP (grade 0 à 5) et avaient reçu un diagnostic de syndrome naviculaire d'après un examen de la boiterie, un bloc nerveux diagnostique et des signes radiographiques indiquant des changements osseux associés au syndrome naviculaire. Des chevaux admis dans l'étude, 111 ont été traités avec OSPHOS Injection et 35 avec un placebo (saline). Les grades de boiterie ont été déterminés avant le traitement, ainsi qu'aux jours 28, 56 et 180. Les données pour 114 chevaux (86 OSPHOS Injection, 28 témoins avec saline) ont été incluses dans les analyses statistiques. L'efficacité a été évaluée au jour 56 suivant le traitement et les résultats sont indiqués dans le Tableau 2 ci-dessous. Le traitement d'un cheval s'avérait un succès lorsque la boiterie du membre principalement affecté s'était améliorée d'au moins un grade sur l'échelle de boiterie de l'AAEP et qu'il n'y avait aucune aggravation de la boiterie de l'autre membre antérieur au jour 56 suivant le traitement, comparativement à l'évaluation prétraitement.

Tableau 2 : Taux de succès du traitement au jour 56

Jour de l'étude	OSPHOS Injection	Saline	Valeur P*
56	74,7%	3,3%	0,0028

* La Valeur P et les taux de succès prévus reposent sur la prévision des valeurs retransformées à partir des analyses statistiques.

Le succès du traitement basé sur les grades de boiterie a aussi été évalué aux jours 28 et 180, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée. Ces résultats sont indiqués dans le Tableau 3 ci-dessous. Les 68 chevaux traités avec OSPHOS Injection considérés des succès thérapeutiques au jour 56 ont été suivis jusqu'à l'évaluation au jour 180. Les 18 chevaux qui ont été considérés comme étant des échecs thérapeutiques au jour 56 ont conservé le même statut d'échec au jour 180. Ces chevaux n'ont pas subi d'évaluation de la boiterie au jour 180. Des 68 chevaux dont le traitement avec OSPHOS Injection a été un succès au jour 56, 60 ont été évalués à nouveau au jour 180. De ces 60 chevaux, 51 présentaient toujours un succès thérapeutique au jour 180 d'après l'amélioration du grade de la boiterie établi au jour 0. Toutefois, 21 des 60 chevaux ont présenté une augmentation du grade de boiterie au jour 180 comparativement à leur évaluation au jour 56.

Tableau 3 : Taux de succès du traitement aux jours 28 et 180

Jour de l'étude	OSPHOS Injection	Saline
28	67,4% (60/89)	20,7% (6/29)
180	65,4% (51/78*)	Sans évaluation

* Les 60 chevaux qui ont complété l'évaluation de la boiterie au jour 180 en plus des 18 chevaux qui ont présenté un échec thérapeutique au jour 56.

INNOCUITÉ CHEZ LES ANIMAUX : Deux études ont été menées pour évaluer l'innocuité d'OSPHOS Injection chez le cheval : une étude d'innocuité chez l'espèce-cible (IEC) de six mois ainsi qu'une étude pilote bi-phasique évaluant

- 1) L'innocuité d'un usage concurrentiel de la dose recommandée 1X (1,8 mg/kg) avec un AINS
- 2) L'innocuité d'une dose unique 5X (9 mg/kg).

Étude IEC : OSPHOS Injection a été administré à 32 chevaux en santé selon un dosage de 0, 1,8, 3,6 et 5,4 mg/kg (soit 0, 1, 2 et 3X la dose recommandée) tous les 28 jours pendant 6 mois consécutifs.

OSPHOS Injection a été administré par voie intramusculaire ; le volume total étant divisé également entre au moins 3 sites d'injection, chaque site d'injection a reçu un maximum de 15 ml . Des réactions au site d'injection ont été observées chez 10 chevaux sur 32 (7 traités, 3 témoins). Les réactions au site d'injection des chevaux traités avec OSPHOS Injection étaient principalement des enflures souples ou fermes qui se sont résorbées en moins de 10 jours.

L'évaluation de la pathologie clinique a démontré une augmentation du BUN et de la créatinine post-traitement qui avait tendance à être reliée à la dose administrée. À 48 heures post-traitement, une augmentation statistiquement significative dans la concentration moyenne du BUN a été observée chez les chevaux des groupes 2X et 3X en comparaison avec celle du groupe 0X, à chacun des six jours de traitement. Cependant, cette augmentation était légère et n'a pas été considérée cliniquement significative. Aux jours 0, 28, 84 et 112, une augmentation statistiquement significative des concentrations de la créatinine a été observée pour le groupe 3X comparativement à celles du groupe 0X. Ces différences statistiques ont toutefois été considérées cliniquement insignifiantes, étant donné que les moyennes des moindres carrés du groupe se situaient à l'intérieur de l'intervalle de référence.

Une augmentation du potassium reliée au dosage a été observée jusqu'à 6 heures après le traitement. La concentration en potassium pour les animaux était dans l'intervalle de référence normale, sauf pour deux chevaux du groupe 3X dont la concentration en potassium après le traitement a atteint 5,3 mg/dl (référence étant de 3-5 mg/dl). Des diminutions en chlorure et des augmentations du glucose, de la créatine kinase, de l'AST et de l'ALT ont également été observées après le traitement. Toutes ces valeurs sont revenues à la normale vers la fin de l'étude. Des évaluations en fin d'étude ont permis de conclure que la densité (concentration minérale des os) et la force (test mécanique du cortex osseux) sont restées semblables entre tous les groupes (doses).

Suite à la troisième administration mensuelle par voie intramusculaire chez les chevaux du groupe 3X, une diminution de la clairance systémique totale moyenne a été observée ($0,08 \pm 0,02$ ml/h), comparativement à la clairance systémique moyenne estimée chez les chevaux recevant 1X la dose ($0,12 \pm 0,02$ ml/h). Cette diminution a provoqué une augmentation de l'exposition systémique au médicament ($AUC = 62,49 \pm 18,52$ h* μ g/ml) et de la demi-vie de l'élimination plasmatique ($T_{1/2} = 2,89 \pm 1,33$ h) disproportionnellement plus grande comparativement aux valeurs de AUC et $T_{1/2}$ obtenues chez les chevaux recevant la dose 1X.

Les observations post-traitement les plus courantes étaient des signes cliniques associés à de l'inconfort abdominal (coliques) et au système nerveux central (bâillement, flehmen, roulement de la langue, secouement de la tête et torsion du cou). Tel qu'indiqué dans le Tableau 4, l'incidence des coliques était liée au dosage. La sévérité des coliques était aussi liée à la dose ; dans le groupe 3X, les signes cliniques de coliques ont persisté au-delà de la marche en laisse et il a fallu faire marcher plus d'une fois les chevaux. Cependant, aucun cheval, peu importe le groupe de traitement, n'a reçu de traitement médical. Les signes cliniques associés à la colique sont apparus peu de temps après l'administration et l'état de santé de tous les chevaux est revenu à la normale dans les 5,5 heures qui ont suivi le traitement. D'autres signes cliniques post-traitement ont été notés dans cette étude et sont inclus dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Incidence des signes cliniques anormaux dans l'étude SAC

	Nombre d'observations par groupe d'un même traitement
--	---

Signes Cliniques	0X	1X	2X	3X
Colique*	4 (8,3%)	2 (4%)	26 (54%)	45 (94%)
Colique nécessitant de la marche en laisse	0 (0%)	0 (0%)	8 (31%)	36 (80%)
Bâillement	5	17	16	30
Flehmen	0	0	8	2
Roulement de la langue	1	10	8	10
Secouement de la tête	1	5	3	7
Torsion du cou	0	0	0	6
Piaffement	4	4	12	23
Agitation	1	1	7	10
Dépression	0	2	5	21
Fasciculations/Tremblements musculaires	0	0	1	4

* Les signes de coliques comprennent des tentatives répétées de se coucher, de se rouler, de se ruer l'abdomen, d'étirer l'abdomen et/ou autres signes types d'inconfort abdominal.

** Le pourcentage des incidences de coliques a été calculé en divisant le nombre d'observations par les 48 administrations du traitement dans chaque groupe.

Étude bi-phasique : Dans la phase I de cette étude, six chevaux ont reçu de la phénylbutazone par voie orale deux fois par jour, selon un dosage de 4,4 mg/kg aux jours 0 à 3 ; ont ensuite reçu un seul traitement de OSPHOS Injection par voie intramusculaire, selon un dosage de 1,8 mg/kg (1X) divisé en 3 sites d'injection, au jour 4 ; et ont continué à recevoir de la phénylbutazone par voie orale deux fois par jour, selon un dosage de 2,2 mg/kg aux jours 4 à 6. À la phase II de l'étude, après un sevrage de 15 jours, les mêmes six chevaux ont reçu un traitement unique d'OSPHOS Injection par voie intramusculaire, selon un dosage de 9 mg/kg (5X) divisé en de façon égale en 5 sites d'injection.

Durant la phase I, trois chevaux ont présenté une augmentation de BUN au-dessus de la norme de référence après le traitement (jusqu'à 42 mg/dl ; la référence étant de 8 à 25 mg/dl). La concentration de BUN est revenue à la normale avant la phase II de l'étude. Durant la phase II, cinq des six chevaux ont présenté des changements comportementaux associés à des signes d'agitation ou de nervosité tels que de piaffer, tourner en rond, agiter la queue, et ce dans les 6 minutes qui ont suivi l'administration. Quatre des six chevaux ont développé des signes cliniques comme des bâillements excessifs, un flehmen, un roulement de la langue, un secouement de la tête et un balancement de la tête. Les six chevaux ont développé une fasciculation musculaire modérée entre 2 et 30 minutes suivant le traitement. À 30 minutes post-traitement, quatre des six chevaux ont également développé des signes d'inconfort et de douleurs abdominales possibles, dont un étirement de tout le corps, des tentatives répétées de se lever et se coucher, ainsi que des ruades à l'abdomen. Environ une heure suivant le traitement, un cheval présentait de l'agitation et des signes cliniques associés aux coliques et a nécessité une thérapie médicale. Le cheval a répondu au traitement médical et s'est rétabli dans les 7 heures suivant le traitement. Trois des six chevaux ont temporairement développé des anomalies de la démarche qui comprenaient une hypermétrie légère à modérée, une hypertonie spastique ou une légère ataxie. Quatre des six chevaux ont développé une concentration de BUN légèrement élevée dans les 48 heures suivant le traitement et un cheval avait une concentration de créatinine légèrement au-

dessus de la normale (2,0 mg/dl ; l'intervalle de référence étant 0,9-1,9 mg/dl) pendant les 12 heures qui ont suivi le traitement.

ENTREPOSAGE : Conserver à moins de 30°C. Fiole à dose unique, jeter la portion inutilisée.

PRÉSENTATION : OSPHOS Injection est présenté dans une boîte de carton et chacune contient une fiole de verre transparente de 20 ml avec 15 ml (900 mg) de clodronate disodique (60 mg/ml).

Numéro de brevet : 2,627,942

Dechra Ltd.

North Yorkshire, BD23 2RW, R.-U.

Importé et distribué par :

Dechra Veterinary Products Inc.

1 Holiday Avenue, East Tower, Suite 345

Pointe-Claire, Québec, H9R 5N3, Canada

Tél. : 1-855-332-9334