



Disfunción Articular Equina:

Desarrollo y Tratamiento de la
Sinovitis No Infecciosa en
Equinos



LEGEND[®] (hyaluronate sódico)

Advertencias

- **Advertencia:**
 - Por Ley Federal se restringe el uso de esta droga bajo receta por un veterinario licenciado.
- **PRECAUCIONES:**
 - Evaluación Radiográfica se debe llevar a cabo en los casos de laminitis aguda, para asegurarse que la articulación está libre de fracturas serias. Como con cualquier otra inyección intrarticular como tratamiento, (LEGEND Solución Inyectable - 2 mL únicamente) se deben seguir las precauciones necesarias de asepsia, esterilidad y técnica de inyección, para prevenir posible infección e inflamación. Inyecciones Intraarticulares no deben ser hechas sobre la piel que ha sido recientemente quemada o ampollada, o con tejido cicatrizante abundante, que pueda contra irritar.
 - La seguridad de LEGEND Solución Inyectable y LEGEND Multi Dosis Solución Inyectable, no ha sido evaluada en Garanes, Yeguas Prenadas o Lactantes.
- **Advertencia:**
 - Para uso en Equinos y Caninos.
 - No debe ser utilizado en Equinos destinados al consumo humano.

Salud Articular

- Optima salud articular se debe mantener para participar en eventos juntos.
- Mayoría de Deportes y Actividades Equinas puede promover el desgaste y rotura en las articulaciones
- Causas de Inflamación Articular (Sinovitis)
 - Inflamación Crónica causa Osteoartritis
 - Puede causar Laminitis y Reducción de la Funcionalidad.
 - Mas del 40% de los Equinos en un estudio del USDA en 2005 sufrían en el momento Laminitis y fueron Eutanasiados por esta misma dolencia.¹

¹United States Department of Agriculture -- Animal and Plant Health Services. Equine 2005, Part I: Baseline reference of equine health and management, 2005. Available at: http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/equine/downloads/equine05/Equine05_dr_PartI.pdf. Accessed February 23, 2015.

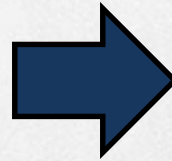
Desarrollo de Osteoartritis

- Ciclo/uso Trauma Repetitivo
 - Episodios Repetidos de Trauma por el uso diario, entrenamiento y desempeño.
- Osteoartritis Equina frecuentemente asociada con Sinovitis
- Establece de forma Insidiosa
 - Enfermedad progresa antes que los síntomas aparezcan.
- Causa de mayor pérdida por Desempeño e Impacto negativo en la Industria.^{1, 2}

¹Jeffcott LB, Ross Dale PD, Freestone J, Frank CJ, Towers-Clark PF. An assessment of wastage in Thoroughbred racing from conception to 4 years of age, *Equine Vet J.* 1982;14:185-198.

²Lindner A, Dingerkus A. Incidence of training failure among Thoroughbred horses at Cologne, Germany, *Prev Vet Med.* 1993;16:85-94.

Desarrollo de Osteoartritis



Laminitis y Osteoartritis

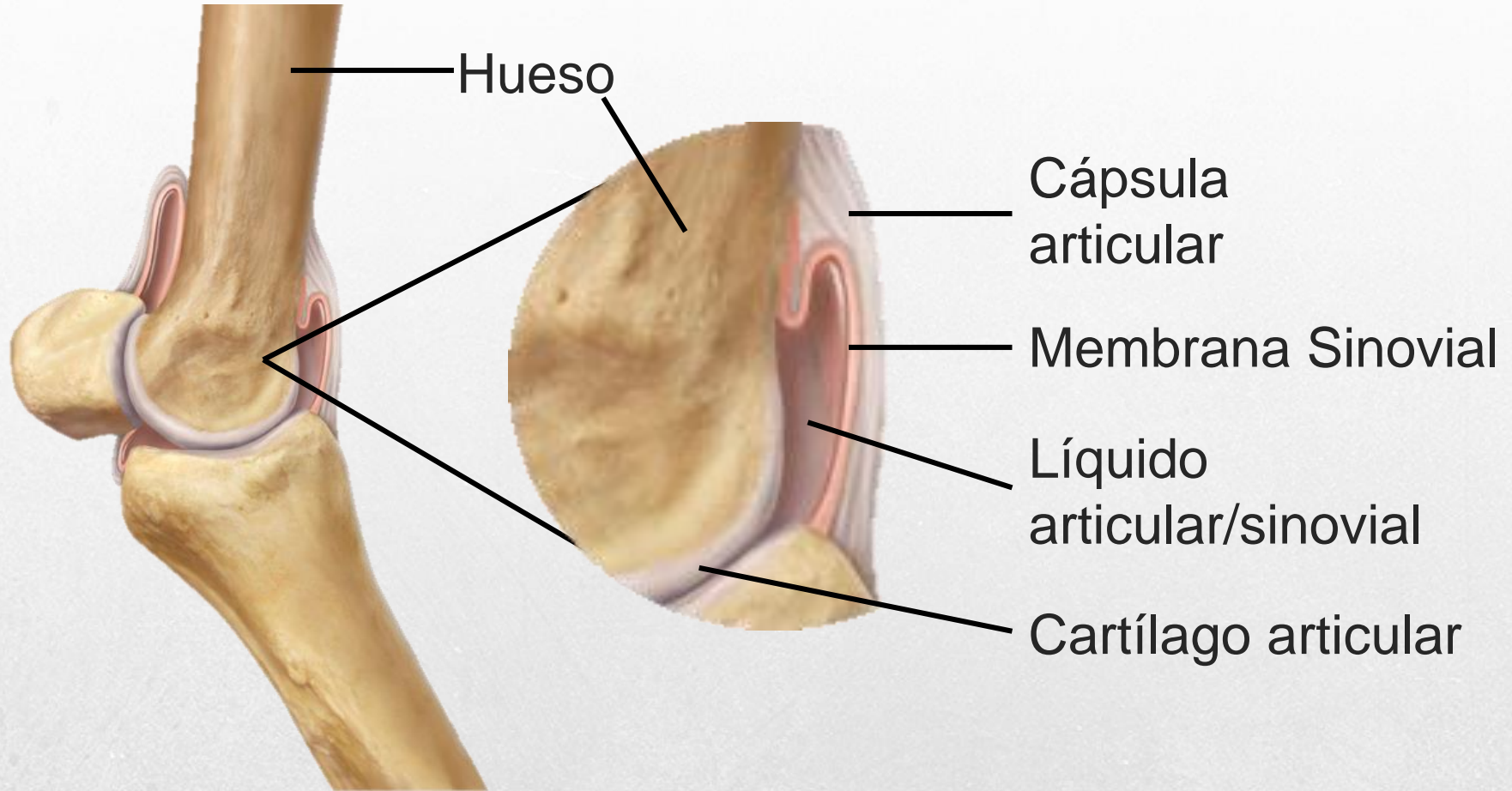
- Osteoartritis (OA) es una de las causas mas communes de Laminitis¹
- Encuesta a Veterinarios USA del 2003
 - 17,000 Equinos con Laminitis
 - Mas del 60% presentes con osteoartritis²
- Encuesta USDA 1998
 - Mas de \$1 billion por pérdidas en tiempo sin ejercicio/trabajo y tratamientos de Laminitis³

¹Schlueter AE and Orth MW. Equine osteoarthritis: a brief review of the disease and its causes. *Equine and Comparative Exercise Physiology*. 2004;1(4):221-231.

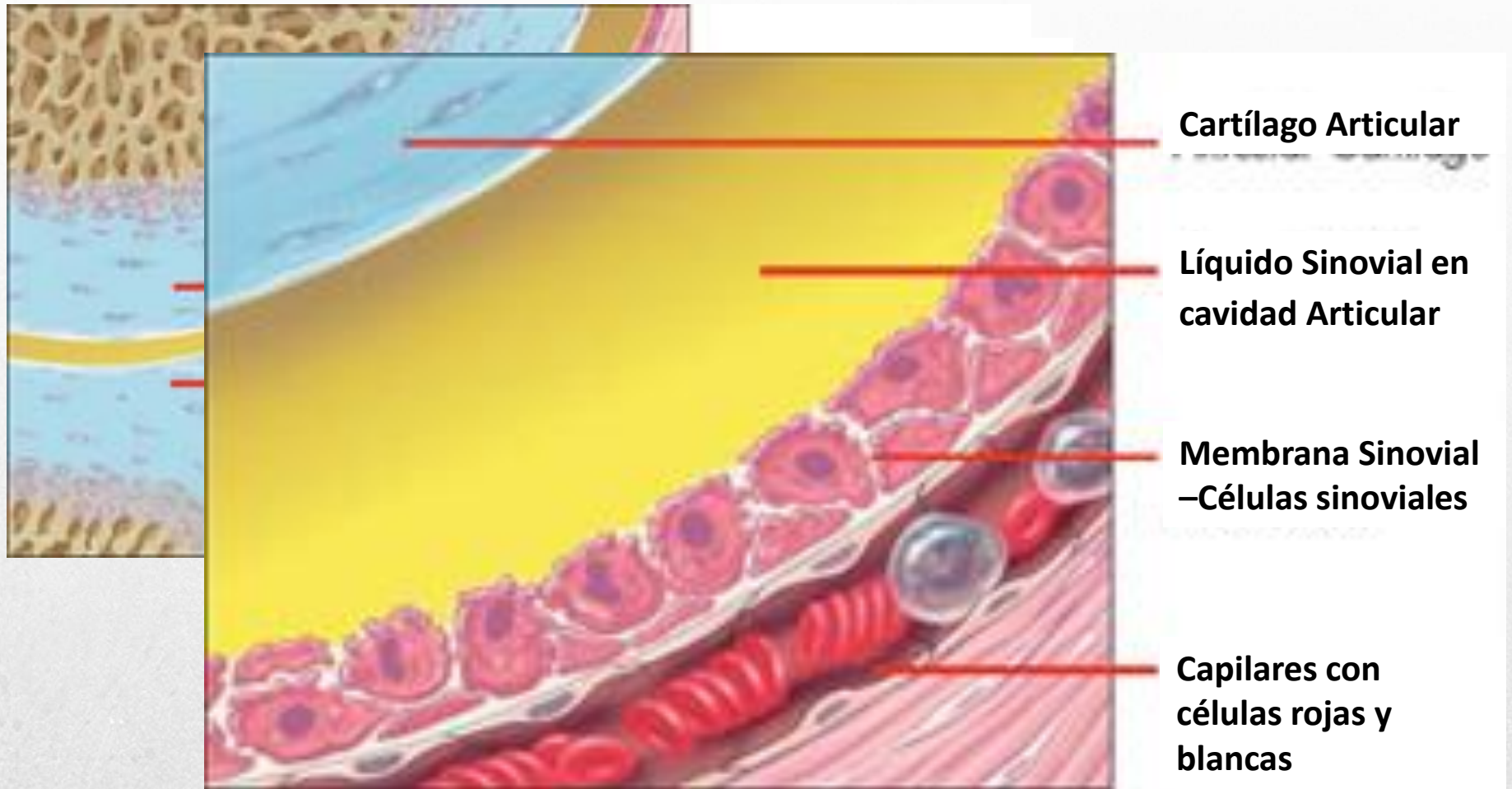
²Ross MW and Dyson SJ. *Diagnosis and management of lameness in the horse*. St. Louis, Missouri: Saunders. 2003:751.

³United States Department of Agriculture – Animal and Plant Health Inspection Service. Veterinary Services Info Sheet. National economic cost of equine lameness, colic and equine protozoal myeloencephalitis (EPM) in the United States. October 2001. Available at: http://www.sites.ext.vt.edu/newsletter-archive/livestock/aps-01_12/aps-0446.html. Accessed February 24, 2015.

Anatomía de la Articulación



Anatomía de la Articulación

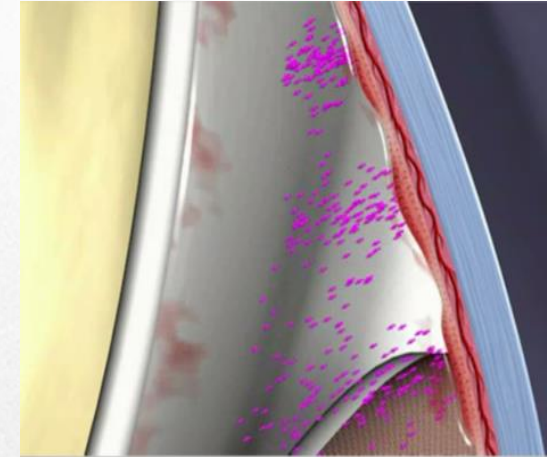


Fisiología de la Articulación

- Líquido Sinovial
- Ultrafiltrado de plasma
 - Moléculas grandes y mayoría de células son excluidas.
 - Acido Hialurónico (HA) es agregado en altas concentraciones
 - Repara y mantiene ligamentos y cartílagos intraarticulares
 - Propiedades Viscoelásticas
 - Lubricación
 - Absorción del impacto – ambos con compresión y reducción de fuerza

Sinovitis & Capsulitis Puede Causar Osteoartritis

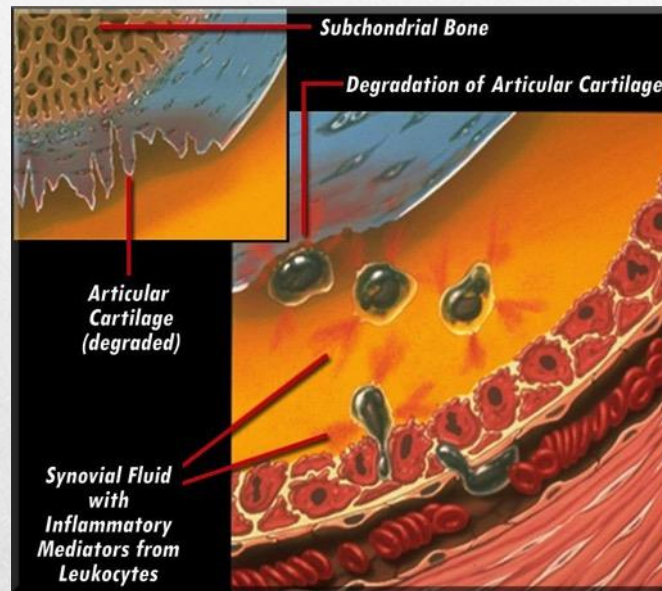
- Sinovitis esta entre los cambios tempraneros
Inflamacion/daño de membrana sinovial
- Dano de la membrane sinovial ¹
 - Liberación de cytokinas
 - Interleukin-1 (IL-1)
 - Liberación de prostaglandinas – PGE₂
 - Liberación de radicales libres
 - Liberación de enzimas destructivas de lysosoma
- Líquido Sinovial se convierte en Sopa Inflamatoria
 - Efusión, inflmación de tejidos blandos, dolor & Laminitis
 - Mas inflamacion de la sinovia
 - Efectos detrimentales sobre el cartílago



¹Carmona JU, Prades, M. Pathophysiology of Osteoarthritis. *Compendium Equine*. 2009;4(1):28-40.

Sinovitis & Capsulitis Puede Causar Osteoartritis

- Deterioro Enzimático produce ruptura del cartílago articular
 - Daño Directo a la Superficie del Cartílago Articular
 - Desbalance de procesos normales de homeostasis en la matriz
- Deterioro Morfológico del Cartílago Articular



Sinovitis → Osteoartritis

Un Círculo Vicioso

Trauma

Disfunción
Articular
Y Eventual
Destrucción
del Cartílago



Inflamación de
Tejidos
Blandos



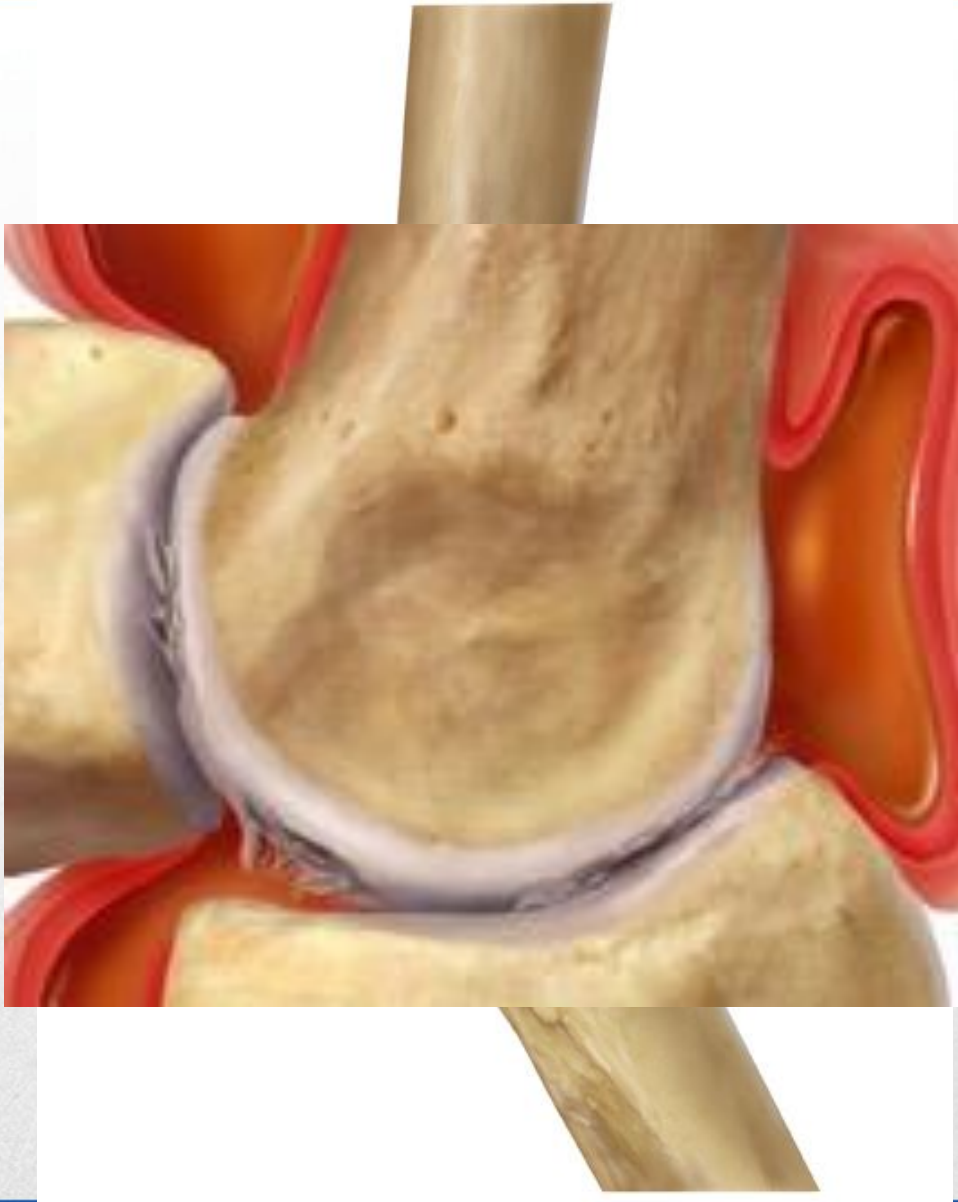
Articulación del Corvejón Normal



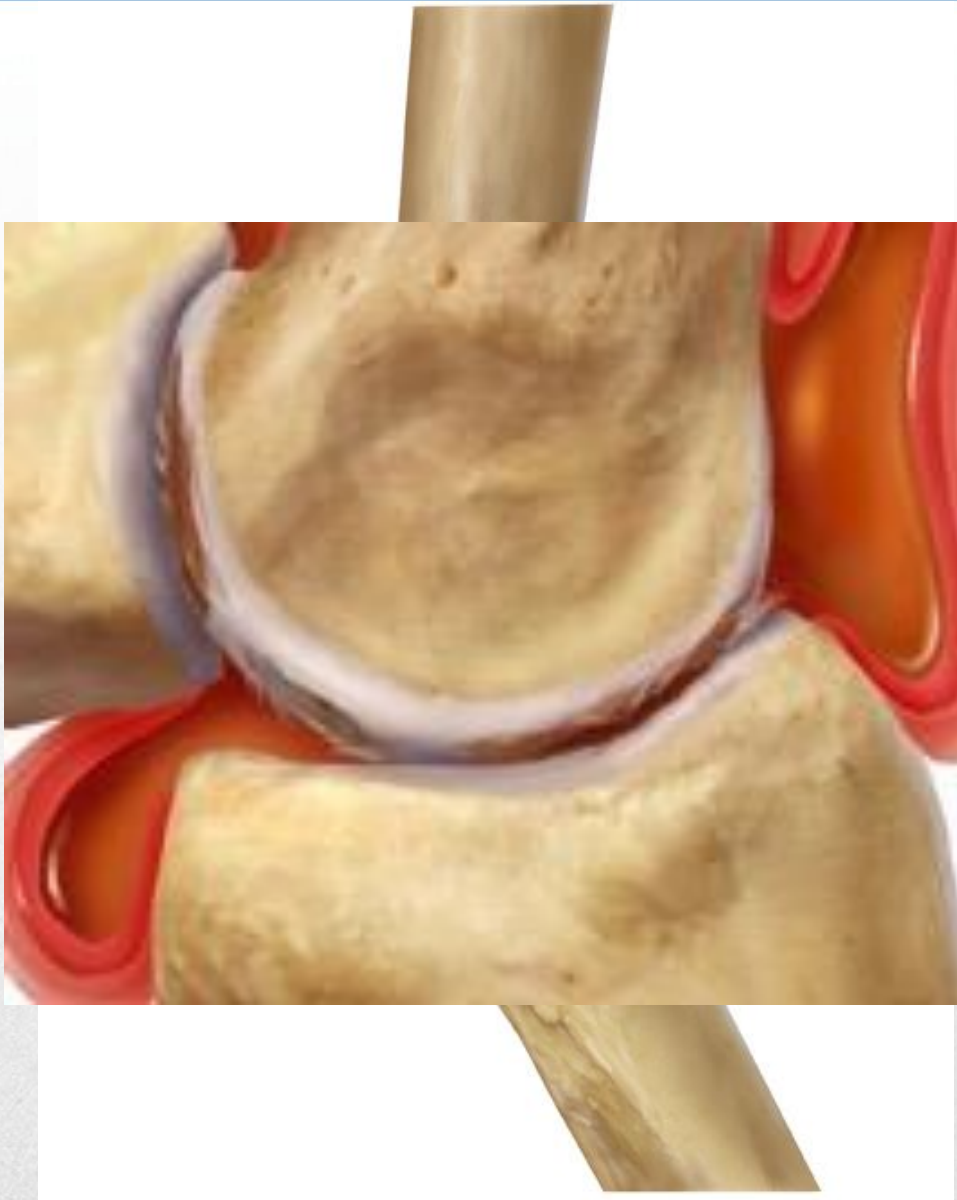
Inflamación Temprana



Cartílago Inicia Degeneración



Completo Engrosamiento y Erosión del Cartílago



Contacto Hueso-contra- Hueso

Osteoartritis: Cambios en la Articulación

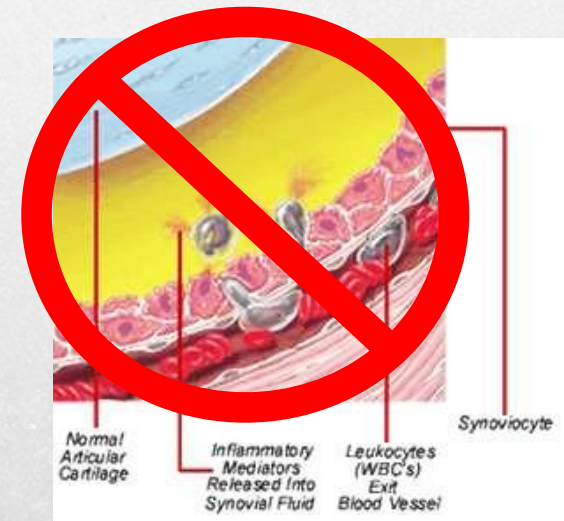
- Cambios Iniciales
 - Aumento del flujo sanguíneo a la Articulación.
 - Inflamación de la capsula articular (causando dolor)
 - Debilitamiento, descascado, y erosión del cartílago
- Cambios avanzados (Permanentes)
 - Fisuras profundas sobre la superficie del cartílago.
 - Pérdida del grueso original del cartílago
 - Tejido óseo y fibroso proliferando

Resumen Disfunción Articular

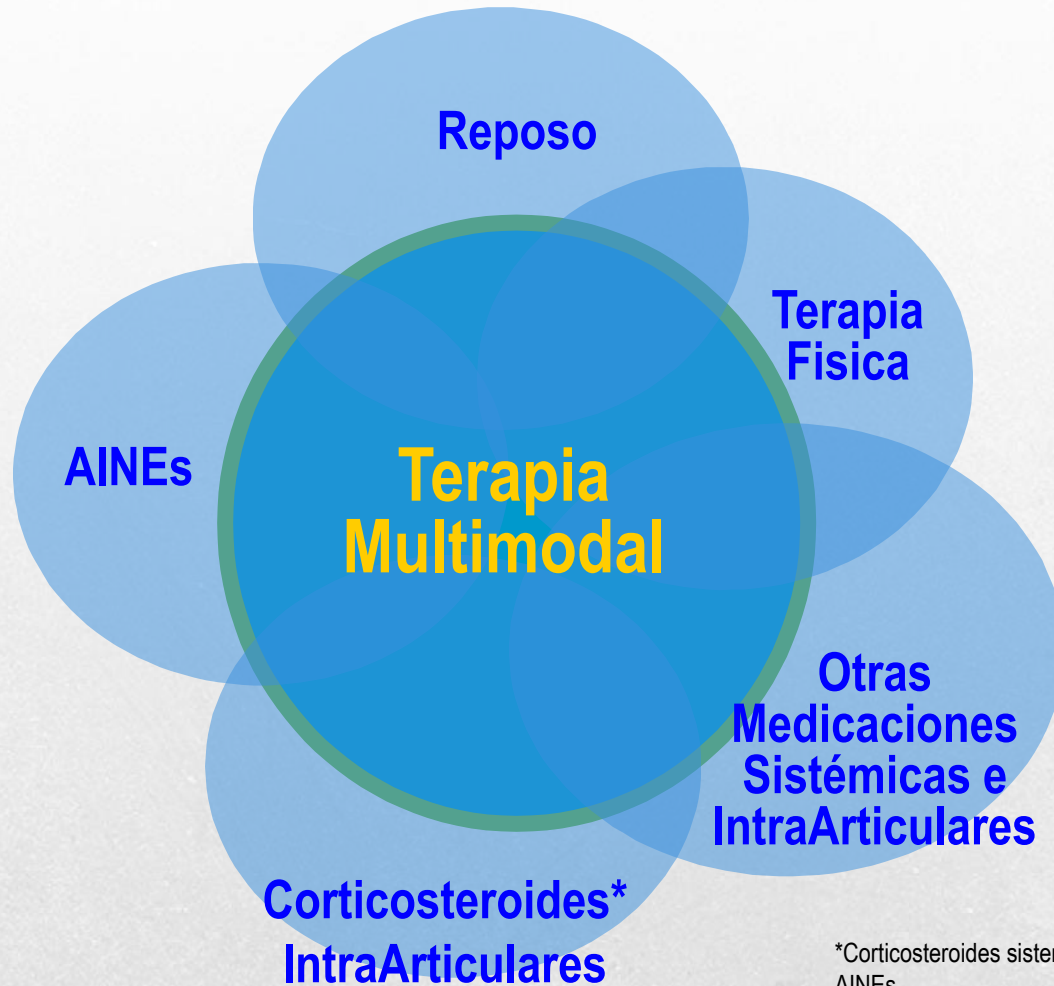
- Sinovitis es usualmente el resultado de ciclos repetidos de trauma por el uso diario o el entrenamiento en Atletas Equinos
- Este trauma por uso y consecuente liberación de mediadores inflamatorios, puede resultar en un Ciclo de Inflamación.
- Diagnóstico temprano e intervención veterinaria es esencial para prevenir daño permanente a la articulación.

Objetivos del Tratamiento de la Disfunción Articular

- Tratar Sinovitis existente no-infecciosa.
- Bloquear futura liberación de mediadores inflamatorios
 - Reducir el efecto de los mediadores de la inflamación existentes
- Detener el proceso inflamatorio antes de que se presente la osteoartritis crónica



Manejo de la Disfunción Articular



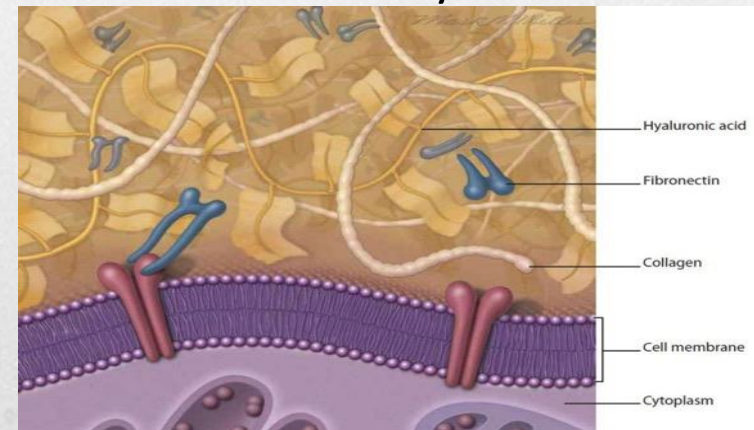
*Corticosteroides sistémicos no deben usarse concurrentemente con AINEs.

El Rol del Ácido Hialurónico en el Tratamiento de la Sinovitis No-Infecciosa



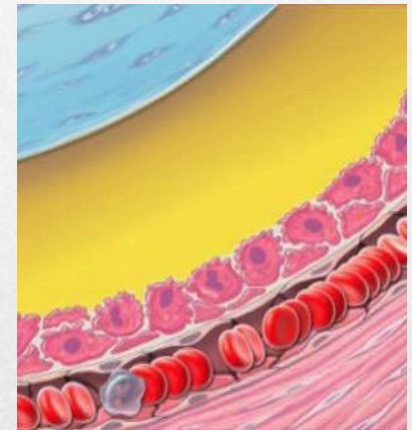
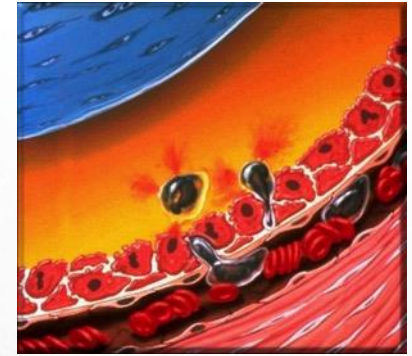
El Rol del Ac.Hialurónico en el Tratamiento de la Disfunción Articular debido a Sinovitis No-Infecciosa Asociada con Osteoartritis

- Acido Hialurónico (AH) se encuentra naturalmente en todos los organismos vivos y tiene numerosas funciones en el cuerpo
 - Parte de la matriz extracelular (proteína-carbohidratos complejos) que hace al tejido conectivo flexible y fuerte.
- Altas concentraciones de Ac. Hialurónico (AH) son encontradas en el Líquido Sinovial de una Articulación y en la Matriz del Cartílago.
- Mayoría de los productos a base de Ac. Hialurónico se obtienen y producen de:
 - Cresta de Gallo
 - Pared Bacteriana
 - Cartílago Bovino



El Rol del Ac. Hialurónico AH Tratando el Proceso de la Enfermedad

- Estimula los sinoviocitos para producir AH¹
 - Producción Endógena aumenta el Ac. Hialurónico AH en la Articulación
- Exclusión Estérica
 - Grandes moléculas y Leucocitos del Plasma son excluidos del Líquido Sinovial²
 - Cadenas Moleculares se unen entre sí y restablecen el líquido sinovial para proteger a la articulación del ataque inflamatorio continuo de las enzimas destructivas liberadas por lo leucocitos^{3,4}



¹Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol.* 1987;7(3):113-122.

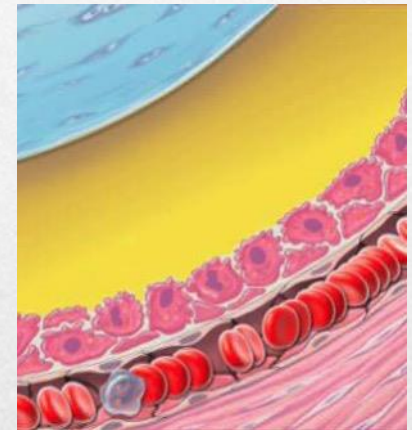
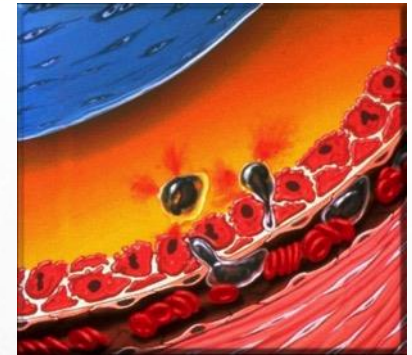
²Kawcak CE, Frisbee DD, Trotter GW, McIlwraith CW, Gillette SM, Powers BE, Walton RM. Effects of intravenous administration of hyaluronate sodium on carpal joints in exercising horse after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *AJVR.* 1997;58(10):1132-1140.

³Anastassiades T, Robertson WJ. Modulation of mitogen dependent lymphocyte stimulation by hyaluronic acid. *J Rheumatol.* 1984;(6)11:729-734.

⁴Asheim A, Lindblad G. Intra-articular treatment of arthritis in race horses with sodium hyaluronate. *Acta Vet Scand.* 1976;17:379-394.

El Rol del Ac. Hialurónico AH Tratando el Proceso de la Enfermedad

- Propiedades Antinflamatorias
 - Disminuye la producción de Interleukina-1 & PGE que causan daño al cartílago¹
 - Inhibe la quimiotaxis del macrófago
 - Inhibe la función neutrófila
 - Receptor CD44
 - Oxígeno resultante forma radicales libres²
- Protección del Cartílago
- Reduce fibrilación del cartílago³



¹Lipiello L, Yamamoto K, Robinson D, et al. Involvement of Prostaglandins from Rheumatoid Synovium in Inhibition of Articular Cartilage Metabolism. *Arthritis Rheum.* 1978;21:909-917.

²Sato H, Takahashi T, Ide H, et al. Antioxidant Activity of Synovial Fluid, Hyaluronic Acid, and Two Subcomponents of Hyaluronic Acid. *Arthritis Rheum.* 1988;31:63-71.

³Frisbie DA, Kawcak CE, McIlwraith CW, Werpy NM. Evaluation of Polysulfated Glycosaminoglycan or Sodium Hyaluronan Administered Intra-articularly for Treatment of Horses with Experimentally Induced Osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 2009;70(2):203-209.

LEGEND® (ácido hialurónico) Solución Inyectable

- Injectable Hyaluronic Acid (10mg/mL)
 - Prescription product
- 3 Presentations



- Frasco 2mL = 20 mg
 - IntraArticular & IV
- Frasco 4mL = 40 mg
 - IV
- 20mL vial = 200 mg
 - IV Multi Dosis (contiene preservante)

Indicaciones

- Indicaciones
 - LEGEND® (ác.hialurónico) Solución Inyectable y LEGEND® Multi Dosis (ác.hialurónico) Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de la Disfunción Articular de los Carpos o Rodilla en Equinos debido a Sinovitis No-Infecciosa asociada con osteoartritis *equina*.
- Dosis y Administración
 - LEGEND Multi Dosis (20 mL) y LEGEND 4 mL (40 mg) inyección intravenosa únicamente
 - LEGEND 2 mL (20 mg) inyección intravenosa o intraarticular en los carpos o rodilla
 - El tratamiento se puede repetir en intervalos semanales por un total de tres (3) tratamientos.



LEGEND[®] (ácido hialurónico)

Producción de la Solución Inyectable

- Producción Monitoreada por Computadora
- Instalaciones Asépticas
- Instalación de Producción Internacional de LEGEND Biofermentación
 - La semilla de fermentación (bacteria *streptococcus*) se combina con un iniciador de dextrosa para iniciar proceso de fermentación



LEGEND[®] (ácido hialurónico)

Producción de la Solución Inyectable

- Purificación
 - Después de semanas de fermentación, el ácido hialurónico es centrifugado fuera y se inicia el micro-filtrado de 12 pasos
 - El AH es lavado para remoción de cualquier impureza remanente
- Control de Calidad
 - Una vez que la purificación se ha completado, se inicia una serie de pruebas de Control de Calidad



LEGEND® (ácido hialurónico)

EFICACIA

- Estudio para aprobar uso IntraArticular – Carpitis química¹
 - Similar a HYLARTIN® V para laminitis, flexion angular, ROM, andar despues de reposo y ejercicio, circunferencia articular y proteina y mayor que placebo
 - Beneficio Maximo entre semana 4 y semana 6
 - No se reportaron reacciones adversas
 - Dosis Optima IA = 20 mg (2 mL)
- Estudio para aprobar uso IntraVenoso – Carpitis química¹
 - Mejoro laminitis, flexion angular, ROM, distancia del andar comparado con placebo

¹FDA NADA #140-883.

LEGEND[®] (ácido hialurónico)

EFICACIA

- Estudio a Campo de Eficacia IA & IV ¹
 - 4 hospitales equinos
 - 3 grupos de tratamiento – 1 a 3 inyecciones
 - IV LEGEND (21 caballos)
 - IA LEGEND (25 caballos)
 - IA HYLARTIN[®] V (26 caballos)
- Mejoramiento Total Clínico Evaluado como Excelente o Bueno en:
 - 90% de los casos tratados IntraVenoso con LEGEND
 - 96% de los casos tratados IntraArticular con LEGEND
 - 88% de los casos tratados IntraArticular con HYLARTIN[®] V



¹FDA NADA #140-883.

Estudio a Campo: LEGEND®(ácido hialurónico) Solución Inyectable
 Análisis de la Respuesta Clínica no demuestra Diferencia Estadística
 entre el Uso de las Rutas de Administración Intravenosa o IntraArticular¹

Parameter	Treatment	# of Horses	Pre-Treatment	Post-Treatment	Difference
Lameness	Legend IV	21	2.8	0.8	-2
	Legend IA	25	2.8	0.7	-2.1
	Hylartin® V IA	26	3	1.2	-1.8
Pain	Legend IV	21	2.2	0.7	-1.5
	Legend IA	25	2.3	0.6	-1.8
	Hylartin V IA	26	2.3	1	-1.4
Heat	Legend IV	21	1.5	0.5	-1.1
	Legend IA	25	1.6	0.3	-1.3
	Hylartin V IA	26	1.6	0.4	-1.2

¹FDA NADA #140-883.

Administración IntraVenosa de LEGEND® (ácido hialurónico) Solución Inyectable¹

- Modelo CSU fractura chip
 - Disminución del grado de claudicación-laminitis
 - Disminución de los niveles de PGE2 & Proteína en el líquido sinovial a los 45 días de realizada la inyección
 - Disminución de la celularidad de la membrana sinovial
 - Disminución de la vascularidad de la membrana sinovial



¹Kawcak CE, Frisbee DD, Trotter GW, McIlwraith CW, Gillette SM, Powers BE, Walton RM. Effects of intravenous administration of hyaluronate sodium on carpal joints in exercising horse after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *AJVR*. 1997;58(10):1132-1140.

Cuando se utiliza a la dosis en la etiqueta, **LEGEND[®]** (ácido hialurónico) **SEGURIDAD**

- Estudio de Seguridad en Especie Objetivo¹
 - 3X y 5X la dosis recomendada IA & IV
 - Aplicado semanalmente por 9 semanas consecutivas
 - No se observaron síntomas clínicos sistémicos
 - No se observaron efectos adversos en la Hematología y Química Sanguínea

¹FDA NADA #140-883.

LEGEND[®] (ácido hialurónico)

CONCLUSIONES

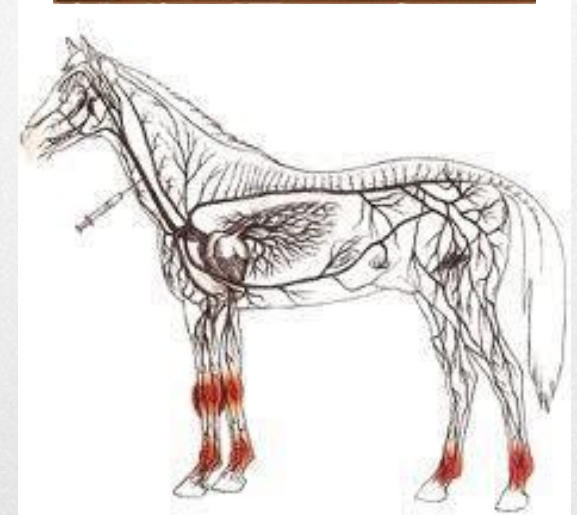
- Mejora la claudicación-laminitis¹
- Efectos se pueden observar hasta a los 45 días de la inyección¹
- 1ro Aprobado por FDA para tratamiento articular IA & IV
 - Para la Disfunción Articular de los Carpos o Rodilla debido a Sinovitis No-Infecciosa asociada con Osteoartritis
- Acido Hialuronico Puro derivado naturalmente a través de un proceso unico de biofermentacion con un proceso de microfiltrado y purificacion de 12 pasos
- Hasta 3 inyecciones, una vez a la semana, I.V. pueden realizarse con LEGEND[®]

¹Kawcak CE, Frisbee DD, Trotter GW, McIlwraith CW, Gillette SM, Powers BE, Walton RM. Effects of intravenous administration of hyaluronate sodium on carpal joints in exercising horse after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *AJVR*. 1997;58(10):1132-1140.

LEGEND® (ácido hialurónico)

CONCLUSIONES

- Ventajas IV
- Fácil administración
 - No se requiere preparacion de la articulacion
 - No invasion de la articulacion con agujas
 - No trauma iatrogénico del cartílagoTreats all indicated joints
- No hay Diferencia Estadística entre la Administración IV & IA



LEGEND[®] (hyaluronate sódico)

Advertencias

- **Advertencia:**
 - Por Ley Federal se restringe el uso de esta droga bajo receta por un veterinario licenciado.
- **PRECAUCIONES:**
 - Evaluación Radiográfica se debe llevar a cabo en los casos de laminitis aguda, para asegurarse que la articulación está libre de fracturas serias. Como con cualquier otra inyección intrarticular como tratamiento, (LEGEND Solución Inyectable - 2 mL únicamente) se deben seguir las precauciones necesarias de asepsia, esterilidad y técnica de inyección, para prevenir posible infección e inflamación. Inyecciones Intraarticulares no deben ser hechas sobre la piel que ha sido recientemente quemada o ampollada, o con tejido cicatrizante abundante, que pueda contra irritar.
 - La seguridad de LEGEND Solución Inyectable y LEGEND Multi Dosis Solución Inyectable, no ha sido evaluada en Garanes, Yeguas Prenadas o Lactantes.
- **Advertencia:**
 - Para uso en Equinos y Caninos.
 - No debe ser utilizado en Equinos destinados al consumo humano.



Legend® Multi Dose

(hyaluronate sodium)

For Intravenous Use in Horses Only
Not for Intra-Articular Use

and

Legend®

(hyaluronate sodium)

Injectable Solution

4 mL For Intravenous Use In Horses Only

2 mL For Intravenous or Intra-Articular Use In Horses Only

CAUTION:

Federal law restricts this drug to use by or on the order of a licensed veterinarian.

DESCRIPTION:

Legend® (hyaluronate sodium) Injectable Solution and Legend® Multi Dose (hyaluronate sodium) Injectable Solution is a clear, colorless solution of low viscosity. Legend Injectable Solution is pyrogen free, sterile and does not contain a preservative. Legend Injectable Solution 2 mL is administered by intravenous or intra-articular injection. Legend 4 mL is for intravenous use only. Legend Multi Dose Injectable Solution is pyrogen free and sterile. It is administered by intravenous injection only.

Hyaluronic acid, the conjugate acid of hyaluronate sodium, is extracted from the capsule of *Streptococcus* spp. and purified, resulting in a form which is essentially free of protein and nucleic acids.

Legend Injectable Solution is supplied in 2 mL (20 mg) and 4 mL (40 mg) vials. Each mL contains 10 mg hyaluronate sodium, 8.5 mg sodium chloride, 0.223 mg sodium phosphate dibasic, and 0.04 mg sodium phosphate monobasic. The pH is adjusted to between 6.5 and 8.0 with sodium hydroxide or hydrochloric acid.

Legend Multi Dose Injectable Solution is supplied in 20 mL vials. Each mL contains 10 mg hyaluronate sodium, 8.5 mg sodium chloride, 0.223 mg sodium phosphate dibasic, 0.04 mg sodium phosphate monobasic and 15.63 mg benzyl alcohol as a preservative. The pH is adjusted to between 6.5 and 8.0 with sodium hydroxide or hydrochloric acid.

CHEMISTRY:

Hyaluronic acid, a glycosaminoglycan, can exist in the following forms depending upon the chemical environment in which it is found: as the acid, hyaluronic acid; as the sodium salt, sodium hyaluronate (hyaluronate sodium); or as the hyaluronate anion. These terms may be used interchangeably but in all cases, reference is made to the glycosaminoglycan composed of repeating subunits of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine linked together by glycosidic bonds. Since this product originates from a microbial source, there is no potential for contamination with dermatan or chondroitin sulfate or any other glycosaminoglycan.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Hyaluronic acid is a naturally occurring substance present in connective tissue, skin, vitreous humour and the umbilical cord in all mammals. High concentrations of hyaluronic acid are also found in the synovial fluid. It also constitutes the major component of the capsule of certain microorganisms. The hyaluronic acid produced by bacteria is of the same structure and configuration as that found in mammals.

The actual mechanism of action for hyaluronate sodium in the healing of degenerative joint disease is not completely understood. One major function appears to be the regulation of normal cellular constituents. This effect decreases the impact of oxidation, enzyme release and subsequent degradation of joint integrity. Additionally, hyaluronate sodium exerts an anti-inflammatory action by inhibiting the movement of granulocytes and macrophages.¹

Hyaluronate molecules are long chains which form a filter network interspersed with normal cellular fluids. It is widely accepted that injection directly into the joint pouch enhances the healing of inflamed synovium by restoring lubrication of the joint fluid. This further supplements the visco-elastic properties of normal joint fluid.

INDICATIONS:

Legend® (hyaluronate sodium) Injectable Solution and Legend® Multi Dose (hyaluronate sodium) Injectable Solution is indicated in the treatment of joint dysfunction of the carpus or fetlock in horses due to non-infectious synovitis associated with equine osteoarthritis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Legend Multi Dose (20 mL) and Legend 4 mL - 4 mL (40 mg) injected intravenously only. Legend 2 mL - 2 mL (20 mg) injected intravenously or intra-articularly in the carpus or fetlock. Treatment may be repeated at weekly intervals for a total of three treatments.

Legend Injectable Solution 2 mL: Strict aseptic technique should be observed when administering by intra-articular injection. As with any intra-articular procedure, proper injection site disinfection and animal restraint are important. Excess joint fluid should be especially removed prior to injection. Care should be taken to avoid scratching the cartilage surface with the tip of the injection needle. Diffuse swelling lasting 24 to 48 hours may result from movement of the needle while in the joint space.

For intravenous administration, use aseptic technique and inject slowly into the jugular vein. Horses should be given stall rest after treatment before gradually resuming normal activity.

Legend Injectable Solution 2 mL and 4 mL only. Discard any unused portion of the drug and the empty vial after opening.

CONTRAINDICATIONS:

There are no known contraindications for the use of Legend® (hyaluronate sodium) Solution and Legend® Multi Dose (hyaluronate sodium) Injectable Solution in horses.

RESIDUE WARNING:

Do not use in horses intended for human consumption.

HUMAN WARNINGS:

Not for use in humans. Keep this and all other drugs out of reach of children.

ANIMAL SAFETY WARNING:

For 4 mL only – Not for Intra-articular use.

Multi Dose not for Intra-articular use. The Intra-articular safety of hyaluronate sodium with benzyl alcohol has not been evaluated.

PRECAUTIONS:

Radiographic evaluation should be carried out in cases of acute lameness to ensure that the joint is free from serious fractures. As with any intra-articular (Legend Injectable Solution - 2 mL only) treatment, special precautions must be followed as to injection technique and sterility for prevention of possible swelling or infection. Intra-articular injections should not be made through skin that has been recently fired or blistered, or that has excessive scurf and counterirritant on it.

The safety of Legend Injectable Solution and Legend Multi Dose Injectable Solution has not been evaluated in breeding stallions or in breeding, pregnant or lactating mares.

ADVERSE REACTIONS:

No local or systemic side effects were observed in the Legend Injectable Solution clinical field trials with either intravenous or intra-articular injections.

Post-Approval Experience: While all adverse reactions are not reported, the following adverse reactions are based on voluntary post-approval reporting for Legend Injectable Solution:

Following intravenous use: Occasional depression, lethargy, and fever.

Following intra-articular (Legend Injectable Solution - 2 mL only) use: lameness, joint effusion, joint or injection site swelling, and joint pain.

For medical emergencies or to report adverse reactions, call 1-800-422-9874.

EFFECTIVENESS:

Effectiveness studies utilizing Legend Multi Dose Injectable Solution were not performed. Legend Multi Dose Injectable Solution was approved based on the conclusion that the effectiveness of Legend Multi Dose Injectable Solution will not differ from that demonstrated for the original formulation of Legend Injectable Solution.

Forty-six horses with lameness in either the carpal or fetlock joints were treated intravenously or intra-articularly with Legend Injectable Solution in a well-controlled clinical study conducted at four locations. One, two or three injections were given based on clinical improvement. Overall clinical improvement was judged as excellent or good in 90% of the cases treated intravenously and 95% of those treated intra-articularly with Legend Injectable Solution.

ANIMAL SAFETY:

Animal safety studies utilizing Legend Multi Dose Injectable Solution were not performed. Legend Multi Dose Injectable Solution was approved based on the conclusion that the safety of Legend Multi Dose Injectable Solution will not differ from that demonstrated for the original formulation of Legend Injectable Solution.

Legend Injectable Solution was administered to normal horses at one, three and five times the recommended intra-articular dosage of 20 mg and the intravenous dosage of 40 mg. Treatments were given once weekly for nine consecutive weeks (three times the maximum duration). No systemic clinical signs were observed nor were there any adverse effects upon hematology or clinical chemistry parameters. A transient, slight to mild post-injection swelling of the joint capsule occurred in some of the animals treated intra-articularly with Legend Injectable Solution - 2mL as it did in the saline treated control horses. No gross or histological lesions were observed in the soft tissues or the surface areas of the treated joint.

STORAGE:

Do not store above 40° C (104° F).

HOW SUPPLIED:

Legend Injectable Solution is supplied in a carton of six 2 mL (20 mg) bottles.

Legend Injectable Solution is supplied in a carton of six 4 mL (40 mg) bottles.

Legend Multi Dose Injectable Solution is supplied in 20 mL bottles.

REFERENCE:

¹Swanstrom, O.G, 1978, Hyaluronate (hyaluronic acid) and its use, Proc. American Assoc. Equine Pract., 24th annual convention, pp. 345-348.

U.S. Patent No. 4,808,576

For customer service or to obtain product information, including a Material Safety Data Sheet, call 1-800-433-3796.

Legend Multi Dose Injectable Solution 08904327, 08904793, R.0

September, 2005

Legend Injectable Solution 2 mL – 08710980-017599, 08715516-79001750, R.11

September, 2005

Legend Injectable Solution 4 mL – 08710999-017699, 08715524-79001760, R.7

September, 2005

NADA 140-883, Approved by FDA

13090

© 2005 Bayer HealthCare LLC
Bayer, the Bayer Cross, Legend and the horse logo are trademarks of Bayer.

BAY090409



Bayer

Bayer HealthCare LLC
Animal Health Division
Shawnee Mission, Kansas 66201 U.S.A.



LEGEND®
(hyaluronate sodium)
INJECTABLE SOLUTION



®LEGEND is a registered trademark of Merial. ®HYLARTIN V is a registered trademark of Zoetis.
©2015 Merial, Inc., Duluth, GA. All rights reserved. EQUIOLG1509 (03/15)

