GEBRAUCHSINFORMATION FÜR
TILDREN 5mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung für Pferde

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber
AUDEVARD, 37-39 rue de Neuilly, 92110 Clichy

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
Ceva Santé Animale, 10, av. de là Ballastière, F- 33501 Libourne

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

TILDREN 5 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung für Pferde
Tiludronsäure (als Dinatriumsalz)

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1ml enthält:

Pulver-Durchstechflasche:
Wirkstoff:
Tiludronsäure (als Dinatriumsalz) ..... 50 mg
Hilfsstoffe q.s.p . ..... 1 Fläschchen

Lösungsmittel-Durchstechflasche:
Wasser für Injektionszwecke ..... 10 ml

Lösung nach Rekonstitution:
Wirkstoff:
Tiludronsäure (als Dinatriumsalz) ..... 5 mg/ml

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur unterstützenden Behandlung von Lahmheiten, die bei osteolytschen Prozessen von Spat und Podotrochlose unter sechs Monaten beobachtet werden.

5. GEGENANZEIGEN

- Nicht bei Pferden unter 3 Jahren anwenden, da keine Erkenntnisse über Nebenwirkungen von Tiludronsäure auf das Skelett junger Tiere vorliegen.
- Nicht bei Pferden anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.
- Nicht bei Pferden mit renaler Dysfunktion anwenden.

6. NEBENWIRKUNGEN

Als Reaktion auf Tiludronsäure können Anzeichen von Kolik (Appetitverlust, abdominale Unbehaglichkeit, auf dem Boden kratzen, Ruhelosigkeit und Scharren), Muskelzittern und

Schwitzen auftreten. Diese Nebenwirkungen wurden in weniger als 5 % der Pferde, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden, beobachtet und könnten auf einen leichten hypokalzämischen Effekt zurückzuführen sein. Diese Anzeichen von Kolik treten nur vorübergehend innerhalb weniger Stunden nach der Behandlung auf, sind mild und klingen gewöhnlich von selbst ab, ohne einer besonderen Behandlung zu bedürfen. Falls die Anzeichen persistieren, sollte eine konventionelle Behandlung erfolgen. Wechselwirkungen mit diesen Behandlungen wurden nicht untersucht.
Muskelzittern kann durch die Verabreichung von Kalzium-Glukonat oder anderen Kalzium-Lösungen gestoppt werden.

Phlebitits kann bei weniger als 9% der Pferde als Folge einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle auftreten. Sie tritt meist von der fünften Injektion aufwärts auf.

Exzitation, Hypertonie des Schweifes und Salivation sind mögliche Nebenwirkungen. Nach der Injektion kann Müdigkeit, die sich manchmal durch Niederlegen zeigt, beobachtet werden. Diese Nebenwirkungen könnten ebenfalls mit einem geringen hypokalzämischen Effekt in Zusammenhang stehen. Es sollte darauf geachtet werden, dass das Pferd sich frei und uneingeschränkt auf eine komfortable Unterlage hinlegen kann.
Seit der Erteilung der Zulassung wurden selten anaphylaktische Reaktionen und Niereninsuffizienz gemeldet. Niereninsuffizienz wird häufiger bei Tieren beobachtet, die gleichzeitig mit NSAIDs behandelt werden. In solchen Fällen ist eine angemessene Infusionstherapie einzuleiten und die Nierenfunktionsparameter sind zu überwachen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:
- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

7. ZIELTIERART(EN)

Pferde ab einem Alter von 3 Jahren.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

0,1 mg Tiludronsäure pro kg Körpergewicht pro Tag über 10 Tage langsam intravenös verabreichen, das entspricht 1 ml gebrauchsfertige Lösung mit 5 mg/ml Tiludronsäure pro 50 kg Körpergewicht pro Tag.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Die gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem unter aseptischen Bedingungen das Lösungsmittel zum Pulver gegeben und vorsichtig gemischt wird.

- 10 ml des Präparates sollten über 20 –30 Sekunden verabreicht werden.
- Die Injektionsstelle muss von Tag zu Tag gewechselt werden.
- Das Präparat sollte sofort aufgebraucht und nach Rekonstitution nicht aufbewahrt werden.
- Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

10. WARTEZEIT(EN)

Essbare Gewebe: 0 Tage

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

Die gebrauchsfertige Lösung unmittelbar verwenden, jegliche Reste des Produkte sind zu verwerfen.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf der Packung und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:
Der klinische Effekt des Tierarzneimittels hängt vom Vorhandensein osteolytischer Prozesse ab, die Schmerz verursachen und zur Lahmheit führen. Das Tierarzneimittel sollte nur nach einer sorgfältigen Diagnose eingesetzt werden, die eine komplette orthopädische klinische Untersuchung mit Lokalanästhetika und geeignete bildgebende Methoden einschließt, um die Ursache des Schmerzes und die Beschaffenheit der Knochen-Läsionen zu identifizieren.

Wegen möglicher Nebenwirkungen wird empfohlen, dass das Pferd in den ersten vier Stunden nach der Injektion von erfahrenem Pferde-Pflegepersonal beobachtet wird.

Das Tierarzneimittel sollte mit Vorsicht an hypokalzämische Pferde verabreicht werden. In diesen Fällen ist ein Herabsetzen der Injektionsgeschwindigkeit anzuraten.
Da das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen bei diesen Tieren erhöht sein könnte, sollten diese unter besondere Beobachtung gestellt werden.
Wegen des geringen hypokalzämischen Effektes sollte das Tierarzneimittel mit Vorsicht an Pferde mit Herzfunktionsstörungen verabreicht werden. In diesen Fällen ist ein Herabsetzen der Injektionsgeschwindigkeit anzuraten.
Während der Anwendung dieses Tierarzneimittels ist dem Tier ausreichender Zugang zu Trinkwasser zu gewähren. Wenn Zweifel hinsichtlich der Nierenfunktion bestehen, sollten die Nierenfunktionsparameter vor der Verabreichung des Tierarzneimittels überprüft werden. Nach der Verabreichung sollten Wasseraufnahme und Harnausscheidung überwacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:
- Haut- und Augenkontakt vermeiden.
- Beim Herstellen der Injektionslösung undurchlässige Schutzhandschuhe tragen.
- Nach Gebrauch die Hände waschen.
- Im Falle einer Selbstinjektion suchen Sie sofort medizinische Hilfe auf und zeigen Sie dem Arzt die Gebrauchsinformation oder das Etikett.

Trächtigkeit und Laktation:
Studien an Labortieren zeigten keinerlei embryotoxische, fetotoxische oder teratogene Effekte in der peri- oder postnatalen Entwicklung. Insbesondere konnten keine Nebenwirkungen am Skelett beobachtet werden.
Die Sicherheit des Präparates wurde nicht an trächtigen oder laktierenden Stuten erforscht.
Die Anwendung des Präparates bei Stuten während der Trächtigkeit oder Laktation wird nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Die gebrauchsfertige Lösung sollte nicht gleichzeitig intravenös mit anderen Lösungen verabreicht werden, die auf bivalenten Metallionen wie Ca^{2+} oder Mg^{2+} basieren. Eine Lösung mit Tiludronsäure könnte Komplexe mit diesen Ionen bilden.
Daten über andere Arzneimittel sind nicht vorhanden.
Bei gleichzeitiger Verabreichung potenziell nephrotoxischer Substanzen wie z. B. NSAIDs ist besondere Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich:
Bei Verdreifachung der empfohlenen Dosierung wird eine Erhöhung der Häufigkeit der Nebenwirkungen, insbesondere Anzeichen von Kolik und Muskelzittern, beobachtet.
Diese Anzeichen von Kolik treten nur vorübergehend innerhalb weniger Stunden nach der Behandlung auf, sind mild und klingen gewöhnlich von selbst ab, ohne einer besonderen Behandlung zu bedürfen. Im Fall, dass die Anzeichen persistieren, sollte eine konventionelle Behandlung erfolgen.
Muskelzittern kann durch die Verabreichung von Kalzium-Glukonat oder anderen Kalzium-Lösungen gestoppt werden.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Mai 2018

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen:
1 Pulver-Durchstechflasche und 1 Lösungsmittel- Durchstechflasche
5 Pulver-Durchstechflasche und 5 Lösungsmittel- Durchstechflasche
10 Pulver-Durchstechflasche und 10 Lösungsmittel- Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

ZULASSUNGSNUMMER:
Z.Nr: 8-00564

Pharmakodynamische Eigenschaften
Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Tiludronat wurden hauptsächlich in- vitro und in Labortieren untersucht.
Tiludronsäure hat über die Blockierung einiger metabolischer Wege der Osteoklasten eine inhibitorische Wirkung auf die Knochenresorption (Produktion von nicht-hydrolysierbaren, zytotoxischen ATP-analogen Metaboliten, Hemmung der Organisation von Zytoskeletten, die für die Aktivierung der Osteoklasten benötigt wird und Hemmung der Protonen-Pumpen der Osteoklasten).

Da die Knochenresorption und Knochenbildung zwei gekoppelte Prozesse sind, die für den Knochenumbau verantwortlich sind, folgt auf die Kontrolle der Knochenresorption durch Tiludronat die Kontrolle der Knochenbildung. Folglich hilft Tiludronat in der Regulation des Knochenumbaus in allen Situationen, in denen exzessive Knochenresorption (wie erhöhte osteoklastische Aktivität) vorkommt. Bei Labortieren wird in der empfohlenen Dosierung dieser

Regulator-Effekt nicht von negativen Effekten im Aufbau und der Mineralisation von Knochen begleitet.
Pharmakodynamische Untersuchungen bei nicht lahmenden Pferden zeigten nach i. v. Verabreichung einer Dosis von 1 mg/kg, dass Tiludronat schnelle inhibitorische Effekte auf die Knochenresorption erzielt, die durch den starken Abfall eines Serum-Markers für Knochenresorption 24 Stunden nach Applikation demonstriert werden. In einer anderen Studie, die einen Zeitraum von mehr als 4 Monaten nach der Behandlung umfasste, beugt Tiludronat einer Erhöhung der Porosität von Knochen als Folge reduzierter physikalischer Aktivität vor.

Eine Osteolyse ist ein schmerzhafter Prozess. Bei Pferden sind Spat und Podotrochlose zwei Krankheitszustände, bei denen sich osteolytische Läsionen in den Knochen entwickeln, deren Verlauf zu den klinischen Erscheinungen beiträgt.

Tiludronsäure zeigte in einem polyarthritischen Rattenmodell anti-arthritische Eigenschaften. In-vitro-Studien demonstrierten, dass inhibitorische Effekte auf die von Chondrozyten und Synovialzellen produzierten Enzyme bestehen, welche die Knorpelmatrix abbauen.

Angaben zur Pharmakokinetik
Das pharmakokinetische Profil von Tiludronsäure (als Dinatriumsalz) nach intravenöser Verabreichung beim Pferd bei einer Dosis von 0,1 mg/kg/Tag wird charakterisiert durch:

- einen schnellen Abfall der Plasma-Konzentration in den ersten 24 Stunden nach jeder Injektion. Während des Verlaufes einer 10-tägigen Behandlung bei einer täglichen Dosis von 0,1 mg/kg durch intravenöse Verabreichung, liegen die C_{max} ungefähr bei 0,9 mg/l, die Plasma $t^1/_2$ ist kurz (ungefähr 4,5 Stunden) und die totale Clearance liegt ungefähr bei 0,040 bis 0,050 l/h/kg. Bei wiederholter Administration findet keine Akkumulation von Tiludronat im Plasma statt.
- eine Plasmaproteinbindungsrate von ungefähr 80%- 85%.
- eine schnelle und weit verteilte Distribution im Knochen, dem Speicher-Kompartiment, in dem Tiludronsäure vorzugsweise an aktiven Umbau-Stellen, durch Bindung an Hydroxyapatit-Kristalle, bindet. Nach einer täglichen Injektions-Behandlung über 10 Tage liegt der gebundene Anteil der gesamt verabreichten Dosis bei 30-50 %. Die Verteilung von Tiludronat im Knochen ist nicht einheitlich; die Bindung im spongiösen Knochen ist größer als im kortikalen.
- eine geringe Distribution in allen anderen Körpergeweben
- keine Biotransformation
- eine Elimination in unveränderter Form hauptsächlich über den Urin. Nach einer einzigen Injektion liegt die über den Urin ausgeschiedene Menge über einen Zeitraum von 96 Stunden bei 25 – 50 %. Die über die Fäzes ausgeschiedene Menge liegt bei weniger als 1 % der injizierten Dosis.