

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION

TILDREN 500 mg Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung für Pferde

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

Zulassungsinhaber:
Audevard, 42-46 rue Médéric, 92110 CLICHY, France

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

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

TILDREN 500 mg Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung für Pferde
Tiludronsäure (als Dinatriumsalz)

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 Durchstechflasche enthält 500 mg Tiludronsäure (als Dinatriumsalz)
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 20 mg Tiludronsäure.

Gepresstes, gefriergetrocknetes, weißes Pulver

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur unterstützenden Behandlung von klinischen Anzeichen von Lahmheit, die mit Spat in Zusammenhang steht, in Kombination mit einem kontrollierten Bewegungstraining.

5. GEGENANZEIGEN

Da keine Erkenntnisse über Nebenwirkungen von Tiludronsäure auf das Skelett junger Tiere vorliegen nicht bei Pferden unter 3 Jahren anwenden.

Nicht anwenden bei Pferden mit renaler Dysfunktion. Die Nierenfunktion sollte vor einer Behandlung untersucht werden.

Nicht anwenden im Falle einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Biphosphonaten oder einem der anderen sonstigen Bestandteile.

Siehe Abschnitte „Trächtigkeit und Laktation“ und „Wartezeit“.

6. NEBENWIRKUNGEN

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen die mit der Behandlung mit Tiludronsäure verbunden werden, sind Anzeichen von Unbehaglichkeit oder Kolik (Umdrehen zum Bauch, Gähnen, Scharren oder Treten, Strecken, leichtem Zähneknirschen oft in Verbindung mit Ruhelosigkeit), Erweichung des Kotes und Schwitzen äußern. Diese Nebenwirkungen wurden bei weniger als 15 % der behandelten Pferde beobachtet, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden.

Die Koliksymptome treten innerhalb weniger Stunden nach der Behandlung auf, sind leicht, vorübergehend und klingen gewöhnlich von selbst ab, ohne einer besonderen Behandlung zu bedürfen. Falls die Anzeichen andauern, sollte eine konventionelle Behandlung erfolgen. Eine alpha-2-adrenerger Agonist-Gabe vor der Behandlung kann das Auftreten von Koliksymptomen reduzieren. Da sich das Pferd nach der Infusion ggf. hinlegt, sollte darauf

geachtet werden, dass es sich frei und uneingeschränkt auf eine komfortable Unterlage niederlegen kann. Ein Anstieg der Häufigkeit der Anzeichen von Unbehagen und Ruhelosigkeit erfolgt, wenn die Infusionsdauer 15 Minuten unterschreitet.

In sehr seltenen Fällen (weniger als eines von 20.000 Pferden) wurde von allergischen oder anaphylaktoiden Reaktionen bei behandelten Pferden berichtet: Diese Reaktionen reichten von Urticaria bis zu einem anaphylaktischen Schock, der tödlich sein kann.

In seltenen Fällen kann akute Niereninsuffizienz innerhalb 1 Woche nach Verabreichung des Tierarzneimittels auftreten. Die Nierenwerte sollten vor der Verabreichung des Tierarzneimittels überprüft werden und die Wasseraufnahme und die Urinmenge sollte falls möglich nach der Verabreichung überwacht werden.

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.

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

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

Intravenöse Infusion nach Rekonstitution und Verdünnung.

1 mg Tiludronäure pro kg Körpergewicht, entsprechend 5 ml rekonstituierter Lösung pro 100 kg.

Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung zur Infusion:

- Entnehmen Sie mithilfe einer sterilen Nadel und einer passenden sterilen Einmalspritze 25 ml einer 0,9%igen Kochsalz-Lösung oder einer 5%igen Glucose-Lösung aus einem 1 l - oder 3 l Infusionsbehältnis.
- Geben Sie die 25 ml der isotonischen Kochsalz- oder Glucoselösung zum Pulver.
- Schütteln Sie, bis das Pulver komplett gelöst ist. Das Konzentrat ist eine klare, partikelfreie und farblose Lösung.
- Injizieren Sie unter Einhaltung strikter aseptischer Techniken die rekonstituierte Lösung umgehend zurück in das Infusionsbehältnis.
- Drehen Sie das Behältnis mehrfach sanft um.
- Verabreichen Sie die gebrauchsfertige Infusionslösung mittels passender Kanüle oder Katheter, die in die Jugularvene gesetzt und mit einem sterilen Einweg-Infusionsschlauch verbunden wurde.
- Jede Durchstechflasche ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Trübe Lösungen oder Lösungen die sichtbare, feste Partikel enthalten dürfen nicht verabreicht werden.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Das Tierarzneimittel sollte über 30 Minuten gleichmäßig infundiert werden.
Ungleichmäßigkeiten während der Infusion könnten das Risiko erhöhen, dass das Pferd während oder nach der Infusion Koliksymptome zeigt.
Nicht die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit überschreiten, da dies das Risiko erhöhen kann, dass das Pferd während oder nach der Infusion Koliksymptome zeigt.
Nicht die empfohlene Dosierung überschreiten.

10. WARTEZEIT(EN)

Essbare Gewebe: 0 Tage

Nicht an Pferde verabreichen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um es vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution und Verdünnung gemäß den Anweisungen: nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8°C.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf der Schachtel und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Der klinische Effekt des Tierarzneimittels hängt von dem Vorhandensein osteolytischer Prozesse ab, die Schmerz verursachen und zu 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.

Es wird angeraten, die empfohlene 30-minütige Infusionsdauer einzuhalten, da die Infusionsdauer Einfluss auf das Eintreten oder die Schwere von Nebenwirkungen hat.

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Haut- und Augenkontakt vermeiden.

Vermeiden Sie eine versehentliche Selbstinjektion: Es wird empfohlen die intravenöse Infusionsnadel zu setzen bevor das Behältnis mit dem Tierarzneimittel mit dieser verbunden wird.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Tragen Sie beim Zubereiten der Injektionslösung undurchlässige Handschuhe.

Nach der Anwendung die Hände waschen.

Trächtigkeit und Laktation

Studien an Labortieren (Mäuse, Ratten, Kaninchen) zeigten keinerlei embryotoxische, fetotoxische oder teratogene Wirkungen oder Auswirkungen auf die peri- oder postnatale Entwicklung. Insbesondere konnten keine Nebenwirkungen am Skelett beobachtet werden. Die Sicherheit des Tierarzneimittels wurde nicht an trächtigen oder laktierenden Stuten erforscht.

Die Anwendung des Tierarzneimittels bei Stuten während der Trächtigkeit oder Laktation wird nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Nicht mit Lösungen mischen oder gleichzeitig verabreichen, die bivalente Metallionen (Ca^{2+} oder Mg^{2+}) enthalten, wie Ringer-Laktat-Lösung. Eine Tiludronsäurelösung könnte mit diesen Ionen Komplexe bilden.

Es sollte eine gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalzium-Spiegel verringern können (wie Tetrazykline) oder deren Toxizität eine Verringerung des Serum-Kalzium-Spiegels auslösen kann (wie Aminoglykoside) vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung potenziell nephrotoxischer Substanzen wie z.B. NSAIDs ist besondere Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Daten über andere Arzneimittel sind nicht vorhanden.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Bei einer zwei- drei- oder fünffachen der empfohlenen Dosierung wird eine Erhöhung der Häufigkeit der Nebenwirkungen, insbesondere Ruhelosigkeit, Anzeichen von Unbehagen oder Anzeichen von Kolik beobachtet.

Diese Symptome können während oder nach der Infusion auftreten, sind gewöhnlich leicht und klingen im Allgemeinen mit dem Ende der Infusion ab, ohne einer besonderen Behandlung zu bedürfen. Falls diese Anzeichen anhalten, sollte eine konventionelle Behandlung erfolgen.

Inkompatibilitäten:

Die rekonstituierte Lösung nicht mit Lösungen mischen oder gleichzeitig mit Lösungen verabreichen, die bivalente Metallionen (Ca^{2+} oder Mg^{2+}) enthalten, wie Ringer-Laktat-Lösung. Die Tiludronsäure-Lösung könnte mit diesen Ionen Komplexe bilden. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

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

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

11/2020

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgröße:

Schachtel mit 1 Durchstechflasche.

Z. Nr.: 836786

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Tiludronsäure wurden in-vitro, bei Labortieren und Pferden untersucht.

Tiludronsäure übt ihren inhibitorischen Effekt auf die Knochenresorption durch Blockierung einiger metabolischer Wege der Osteoklasten (Produktion von nicht wasserlöslichen, cytotoxischen ATP-analogen Metaboliten, Hemmung der Organisation von Zytoskeletten, die für die Aktivierung der Osteoklasten benötigt werden und Hemmung Protonen-Pumpen der Osteoklasten).

Tiludronsäure hilft bei der Regulierung des Knochenumbaus in allen Situationen, in denen exzessive Knochenresorption (wie erhöhte Osteoklasten-Aktivität) vorkommt. Eine Osteolyse ist ein schmerzhafter Prozess. Beim Pferd ist Spat ein Krankheitszustand bei dem sich osteolytische Läsionen in den Tarsalknochen entwickeln, welche zu den klinischen Symptomen führen.

Bei Labortieren wird bei Dosierungen, die hoch genug sind um die Knochen-Resorption signifikant zu hemmen, diese Regulator-Wirkung auf das Knochen-Remodelling nicht von negativen Effekten im Aufbau und der Mineralisation im Knochen begleitet.

Pharmakodynamische Untersuchungen bei nicht lahmen Pferden zeigten nach intravenöser Gabe einer Dosis von 1 mg/kg, dass Tiludronsäure schnelle inhibitorische Wirkungen auf die Knochenresorption erzielt, die durch den starken Abfall eines Serum-Markers für Knochenresorption (CTX-1) 12-24 Stunden nach Verabreichung demonstriert werden. Es wurde ebenso nachgewiesen, dass Tiludronsäure eine Abnahme der Knochendichte nach längerer Ruhigstellung verhindern kann.

Unter therapeutischer Dosierung wurde die Knochenformation nicht beeinträchtigt, was durch Abwesenheit signifikanter Veränderungen in den Blut-Konzentrationen eines Markers für Knochenformation (Knochen-Alkalische Phosphatase) demonstriert wurde.

Tiludronsäure zeigte im polyarthritischen Ratten-Modell 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 nach intravenöser Verabreichung durch Infusion über 30 Minuten beim Pferd bei einer Dosis von 0,1 mg/kg/Tag wird durch einen schnellen Abfall der Plasma-Konzentration charakterisiert.

Die C_{max} liegt bei 8 ± 2 mg/l. Die Plasmahalbwertszeit ist kurz und liegt bei 37 ± 20 Stunden und die totale Clearance liegt bei $0,03$ l/h/kg \pm $0,01$ l/h/kg. Bei 3-maliger Infusion in 14-tägigen Abständen findet keine Akkumulation statt. Das pharmakokinetische Profil von Tiludronsäure ist proportional zur Dosis und zeitunabhängig.

Die Plasmaprotein-Bindungsrate liegt bei ungefähr 80%- 85%.

Tiludronsäure wird schnell aus dem Blut in die Knochen verteilt, wo es vorzugsweise an aktiven Umbau-Stellen, durch Bindung an Hydroxyapatit-Kristalle, bindet. Der gebundene Anteil der gesamt verabreichten Dosis liegt bei 30-50%. Die Verteilung von Tiludronsäure im Knochen ist nicht einheitlich; die Bindung im spongiösen Knochen ist größer als im kortikalen.

Die Verteilung des Wirkstoffes in allen anderen Körpergeweben ist gering. Er wird nicht metabolisiert. Tiludronsäure wird hauptsächlich in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden.

Die Anwendung des Arzneimittels Tildren 500 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.