

[Version 9,10/2021] corr. 11/2022

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Pulver-Durchstechflasche (195 mg):

Jede Durchstechflasche enthält:

Tiludronsäure (als Dinatriumsalz) 50 mg

Entspricht 58,3 mg Tiludronat-Dinatrium-Hemihydrat

Lösung nach Rekonstitution:

Jeder ml enthält:

Tiludronsäure (als Dinatriumsalz) 5 mg

Entspricht 5,83 mg Tiludronat-Dinatrium-Hemihydrat

Sonstige Bestandteile:

Pulver-Durchstechflasche (195 mg)

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Natriumchlorid
Mannitol

Lösungsmittel-Durchstechflasche (10 ml)

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Wasser für Injektionszwecke

Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel.

Nach Rekonstitution ist die Injektionslösung eine klare farblose Lösung.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Pferde (ab einem Alter von 3 Jahren).

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

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

3.3 Gegenanzeigen

- Nicht bei Pferden unter 3 Jahren anwenden, da keine Erkenntnisse über Nebenwirkungen von Tiludronsäure auf das Skelett junger Tiere vorliegen.
- Nicht anwenden bei Pferden mit Nierenfunktionsstörungen.

3.4 Besondere Warnhinweise

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.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

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 sie 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 der Anwendung die Hände waschen.
- Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Pferd:

Häufig (1 bis 10 Tiere / 100 behandelte Tiere):	Kolik ^{1,2} (verminderter Appetit, abdominales Unbehagen, am Boden kratzen, Ruhelosigkeit und Scharren), Muskelzittern ^{1,3} Vermehrtes Schwitzen ¹ Phlebitis ⁴ Exzitation, Hypertonie des Schweißes, vermehrtes Speicheln Müdigkeit, Festliegen ⁵
Selten (1 bis 10 Tiere / 10.000 behandelte Tiere):	Anaphylaktische Reaktion ⁶ Niereninsuffizienz ^{6,7}

¹ 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.

² Koliksymptome treten innerhalb weniger Stunden nach der Behandlung auf, sind mild und klingen gewöhnlich von selbst ab, ohne einer besonderen Behandlung zu bedürfen. Falls die Symptome andauern, sollte eine konventionelle Behandlung erfolgen. Wechselwirkungen mit diesen Behandlungen wurden nicht untersucht.

³ kann durch die Verabreichung von Kalzium-Glukonat oder anderen Kalzium-Lösungen gestoppt werden.

⁴ 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.

⁵ kann nach der Injektion auftreten. 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.

⁶ wurde nach der Zulassung gemeldet.

⁷ 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 Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Studien an Labortieren (Mäuse, Ratten, Kaninchen) zeigten keine embryotoxische, fetotoxische oder teratogene Wirkungen oder Auswirkungen auf die peri- oder postnatale Entwicklung. Insbesondere konnten keine Nebenwirkungen am Skelett beobachtet werden.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Die Anwendung während der Trächtigkeit oder Laktation wird nicht empfohlen.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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.

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

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit anderen Tierarzneimitteln vor.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zur intravenösen Injektion (nach Rekonstitution).

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.

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

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

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Bei Verabreichung der dreifachen empfohlenen Dosis wird eine Erhöhung der Häufigkeit der Nebenwirkungen, insbesondere Koliksymptome und Muskelzittern, beobachtet. Die Koliksymptome treten innerhalb weniger Stunden nach der Behandlung auf, sind mild und klingen gewöhnlich von selbst ab, ohne einer besonderen Behandlung zu bedürfen. Falls die Symptome andauern, sollte eine konventionelle Behandlung erfolgen. Muskelzittern kann durch die Verabreichung von Kalzium-Glukonat oder anderen Kalzium-Lösungen gestoppt werden.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Essbare Gewebe: 0 Tage

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

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code

QM05BA05

4.2 Pharmakodynamik

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Tiludronat wurden hauptsächlich in- vitro und an Labortieren untersucht.

Tiludronsäure hat durch Blockierung einiger Stoffwechselwege der Osteoklasten eine inhibitorische Wirkung auf die Knochenresorption (Produktion von nicht-hydrolysierbaren, zytotoxischen ATP-analogen Metaboliten, Hemmung der Organisation von Zytoskeletonen, 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 lahmen 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 Abnahme der Knochendichte als Folge längerer Ruhigstellung vor.

Eine Osteolyse ist ein schmerzhafter Prozess. Bei Pferden sind Spat und Podotrochlose zwei Krankheitszustände, bei denen sich osteolytische Läsionen in den Knochen entwickeln, die zu den klinischen Symptomen beitragen.

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.

4.3 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 Plasmahalbwertszeit 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.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Die gebrauchsfertige Lösung nicht mit Lösungen mischen, die auf bivalenten Metallionen wie Ca^{2+} oder Mg^{2+} basieren; die Tiludronsäure-Lösung könnte mit diesen Ionen Komplexe bilden.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach Rekonstitution: sofort verbrauchen.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Material des Behältnisses:

- Weißglas, hydrolytische Klasse 2 im Umkarton

- Chlorbutyl-Kautschuk-Stopfen
- Aluminium-Bördelkappen-Verschluß.

Packungsgrößen:

- Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 mg Tiludronsäure und 1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel
- Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 50 mg Tiludronsäure und 5 Durchstechflaschen mit je 10 ml Lösungsmittel
- Packung mit 10 Durchstechflaschen mit je 50 mg Tiludronsäure und 10 Durchstechflaschen mit je 10 ml Lösungsmittel

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

AUDEVARD

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 8-00564

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 12.05.2003

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

05/2024

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.
Rezept- und apothekenpflichtig.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).