

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

TILDREN® pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hetteglass med pulver

Virkestoff: Tiludronsyre (som dinatriumsalt) 50 mg

Hjelpestoffer q.s. 1 hetteglass

Hetteglass med væske

Vann til injeksjon 10 ml

Oppløsning etter rekonstitusjon

Virkestoff: Tiludronsyre (som dinatriumsalt) 5 mg / ml

Se punkt 6.1 for komplett liste over hjelpestoffer.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjon, oppløsning

Utseende:

Hvitt pulver og klar ufarget væske.

Etter rekonstitusjon er produktet en klar ufarget oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hester over 3 år.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Til hjelp i behandlingen av haltheter som kan tilskrives osteolytiske prosesser relatert til spatt og podotrochleose av kortere varighet enn 6 måneder.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til hester under 3 år, da det mangler data vedrørende uheldige virkninger av Tiludronsyre på skjelettet hos unge dyr.

Skal ikke brukes til hopper som produserer melk til humant konsum.

Skal ikke brukes til hester med nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Se punkt 4.11 Tilbakeholdelsestid

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Den kliniske effekten av TILDREN avhenger av at det er osteolytiske prosesser som forårsaker smerte og gir opphav til halthet. TILDREN skal kun brukes etter at en sikker diagnose er stilt. Denne bør være basert på en kombinasjon av klinisk ortopedisk undersøkelse inkludert

diagnostiske injeksjoner av lokalbedøvelse og bruk av relevante tekniske hjelpemidler for å finne årsaken til smerten og typen av beinlesjoner.

Det anbefales at en erfaren hestepasser observerer hesten de første fire timene etter injeksjonen slik at eventuelle bivirkninger kan oppdages.

TILDREN bør administreres med forsiktighet til hypokalsemihester. Det anbefales i slike tilfeller å gi preparatet ekstra langsomt. Pga. at risiko for bivirkninger hos slike dyr kan være forøket, bør disse dyrene være gjenstand for særlig overvåking.

TILDREN har en mild hypokalcemisk effekt og skal derfor gis med forsiktighet til hester med nedsatt hjertefunksjon. Det anbefales at preparatet injiseres ekstra langsomt til slike dyr. Det skal være tilstrekkelig tilgang til drikkevann ved bruk av produktet. Hvis det er usikkerhet rundt nyrefunksjonen, skal nyreparametere evalueres før administrasjon av produktet. Vanninntak og urinmengde skal overvåkes etter administrasjon.

Særlige forholdsregler for personer som gir veterinærpreparatet til dyr

- Unngå kontakt med hud og øyne.
- Hansker bør brukes ved forberedelse av løsningen til injeksjon.
- Hendene bør vaskes etter håndtering av legemidlet.
- Ved utilsiktet egeninjeksjon søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

De vanligste bivirkningene ved behandling med Tiludronsyre er tegn på kolikk (som f.eks. nedsatt appetitt, abdominalt ubehag, skraping med hoven og rastløshet), muskel-sitring og svetting.

Disse bivirkningene oppstår hos mindre enn 5 % av de hestene som behandles med anbefalt terapeutisk dose og kan ha sammenheng med en mild hypokalcemisk effekt.

Kolikksymptomene kommer i løpet av få timer etter behandling, er milde og overgående, og opphører vanligvis spontant uten spesiell behandling. I tilfeller der symptomene ikke går over skal vanlig kolikkbehandling gis. Interaksjoner mellom disse behandlingene er ikke vurdert.

Muskelsitringene opphører dersom kalsiumglukonat eller annen kalsiumløsning administreres.

Flebitt kan oppstå hos i underkant av 9% av hestene pga. lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Det ses oftest fr.o.m. den 5. injeksjonen.

Eksitasjon, hypertoni i halen og salivasjon er andre mulige bivirkninger.

Trøtthet, noen ganger i form av at hesten legger seg ned, kan av og til ses etter injeksjonen. Denne bivirkningen kan også ha sammenheng med en mild hypokalcemisk effekt. Vær oppmerksom på at hesten skal ha mulighet til å legge seg ned på en komfortabel måte.

I perioden etter autorisasjon, er det rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner og nyreinsuffisiens. Nyreinsuffisiens er oftere observert hos dyr som samtidig ble eksponert for NSAID-er. I slike tilfeller skal passende væskebehandling settes i gang og nyreparametere skal overvåkes.

Hyppigheten av bivirkninger defineres ved hjelp av følgende protokoll:

- –veldig vanlig (flere enn 1 av 10 behandlede dyr hadde bivirkning(er))
- vanlig (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- uvanlig (flere enn 1, men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- sjelden (flere enn 1, men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- veldig sjelden (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter)

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

I laboratoriestudier gjort på mus, rotter og kaniner har det ikke vært tegn til teratogen, føtotoksisk eller embryotoksisk effekt. Det ble heller ikke påvist effekter på peri- eller postnatal utvikling. Spesifikt kan nevnes at det ikke ble sett bivirkninger på skjelettet.

Preparatets sikkerhet ved bruk til drektige og lakterende hopper er ikke klarlagt og slik bruk er derfor ikke anbefalt.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Rekonstituert oppløsning skal ikke administreres i.v. samtidig med løsninger basert på divalente metallioner som f.eks. Ca^{2+} eller Mg^{2+} , da en Tiludronsyre løsning kan danne komplekser med disse ionene.

Samtidig administrasjon av potensielt nefrotoksiske legemidler, som NSAID-er, skal utføres med forsiktighet, og nyrefunksjonen skal overvåkes.

Når det gjelder andre legemidler finnes det ikke tilgjengelige data.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Anbefalt dose er 0,1 mg tiludronsyre per kg levende vekt og dag, gitt langsomt intravenøst daglig i 10 dager.

. Dette tilsvarer 1 ml per 50 kg levende vekt per dag av en rekonstituert oppløsning som inneholder 5 mg/ml tiludronsyre.

Løsningen rekonstitueres gjennom at væsken tilsettes pulveret under aseptiske forhold og deretter blandes forsiktig.

- Produktet skal administreres i løpet av 20 til 30 sekunder per 10 ml.
- Injeksjonene gis på alternerende sider av halsen.
- Oppløsningen skal brukes straks og ikke lagres etter rekonstitusjon.
- Den anbefalte dosering bør ikke overskrides.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Ved en dosering på 3 ganger anbefalt dose vil man kunne se en økning i frekvensen av bivirkninger,

spesielt når det gjelder kolikksymptomer og muskelsittringer.

Kolikksymptomene kommer i løpet av få timer etter behandling, er milde og overgående, de opphører vanligvis spontant uten spesiell behandling. I tilfeller der symptomene ikke går over skal vanlig kolikkbehandling gis.

Muskelsittringene opphører dersom kalsium glukonat eller annen kalsiumløsning administreres.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Slakt: null dager

Skal ikke brukes til hopper som produserer melk til humant konsum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Tiludronsyre er en aktiv ingrediens som tilhører klassen farmakoterapeutisk gruppe bifosfonat (ATCvetkode: QM05BA) med inhibitorisk effekt på beinresorpsjon

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

De farmakodynamiske effektene av Tiludronat har til største delen blitt undersøkt in vitro og hos laboratoriedyr.

Tiludronsyre har inhibitorisk effekt på beinresorpsjonen gjennom å blokkere noen av osteoklastenes

metabolske prosesser (produksjon av non-hydrolyserbare, cytotoxiske, ATP-analoge metabolitter,

inhibisjon av organiseringen av cellestrukturen som er nødvendig for aktivisering av osteoklastene og inhibisjon av osteoklastenes protonpumper).

Ettersom resorpsjon og dannelse av beinsubstans er to koblede prosesser som sammen svarer for gjenoppbyggingen av bein, vil den regulerende effekten av tiludronat på beinresorpsjonen følges av en regulerende effekt også på beindannelsen. Som en konsekvens av dette vil tiludronat virke regulerende på gjenoppbyggingen av beinsubstansen i alle situasjoner der det skjer massiv beinresorpsjon (forøket osteoklast-aktivitet). Hos laboratoriedyr er denne regulerende effekten ikke etterfulgt av negative effekter på dannelsen og mineraliseringen av bein ved anbefalte terapeutiske doser.

Farmakodynamiske data hos hester fri for halthet har vist at tiludronat i en dose på 1 mg/kg gitt intravenøst vil ha en umiddelbar inhibitorisk effekt på beinresorpsjonen. Dette ser man gjennom den sterke nedgangen i en serummarkør for beinresorpsjon 24 timer etter injeksjonen. I en annen studie gjort i 4 måneder etter behandling viste det seg at tiludronat forhindret en økning i beinvevets porøsitet som følge av redusert fysisk aktivitet.

Osteolyse er en smertefull prosess. Hos hester er spatt og podotrochleose to tilstander der det utvikles osteolytiske lesjoner i beinvevet, noe som bidrar til de kliniske symptomene.

tiludronsyre har også vist seg å ha anti-artroseegenskaper i en polyartrose modell hos rotte. Studier gjort *in vitro* har vist at produktet har inhibitoriske effekter på sekresjonen av de enzymene som bryter ned brusksubstansen produsert av chondrocytter og synovialceller.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Følgende gjelder for tiludronsyre (som dinatrium salt) gitt intravenøst til hest i en dose på 0,1 mg/kg/dag:

- I løpet av de første 24 timene etter hver injeksjon synker plasmakonsentrasjonen raskt. Gjennom behandlingen i 10 dager med en daglig dose på 0,1 mg/kg gitt i.v. er C_{max} ca. 0,9 mg/L, plasma $t_{1/2}$ er kort (ca. 4,5 timer) og total clearance er ca. 0,040 – 0,050 L/h/kg. Det skjer ingen akkumulasjon av tiludronat i plasma i forbindelse med gjentatte doseringer.
- Bindingsgraden til plasmaproteiner er ca. 80-85%.
- Tiludronsyre distribueres raskt og godt i skjelettet og lagres først og fremst der aktiv nydannelse av bein foregår, dette gjennom at det binder seg til hydroksyapatitkrystaller. Etter en behandling med daglig injeksjon i 10 dager vil, mengden bundet tilsvare 30-50% av administrert totaldose. Fordelingen i skjelettet er ikke jevn, tiludronat er i større grad bundet til porøst enn til kompakt bein.
Det er lite som distribueres til andre vev i kroppen.
- Ingen biotransformasjon
- En elimineringshovedsakelig via urinen i uendret form. Etter injeksjon av en enkelt dose vil 25-50% av denne være utskilt via urinen i løpet av 96 timer. Under 1% utskilles via fæces.

5.3 Miljøegenskaper

Ikke relevant.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Natriumklorid

Mannitol

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Relevante uforlikeligheter

Rekonstituert oppløsning skal ikke blandes med løsninger som er basert på divalente metallioner, som for eksempel Ca^{2+} eller Mg^{2+} , da en tiludrønsyre løsning kan danne komplekser med disse ionene.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Skal brukes umiddelbart etter rekonstitusjon, all ubrukt oppløsning kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i ytteremballasjen.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

- Hetteglass av type II med propp av klorbutylgummi og aluminiumbelegg.
- Pakningene inneholder 1, 5 eller 10 enheter bestående av ett hetteglass med 50 mg Tiludrønsyre og tilhørende hetteglass med 10ml vann til oppløsning.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel og legemiddelrester skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Audevard
37-39 rue de Neuilly
92110 Clichy
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

02-1588

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

01.08.2003/09.01.2007

10. OPPDATERINGSDATO

29.08.2023

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOT SALG, UTOLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

