VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

TILDREN 5mg/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning til hest

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff:
Hetteglass med pulver (195 mg)
Hvert hetteglass inneholder:
Tiludronsyre (som dinatriumsalt) 50 mg
Tilsvarende 58,3 mg tiludronatdinatriumhemihydrat

Oppløsning etter rekonstitusjon
Hver ml inneholder:
Tiludronsyre (som dinatriumsalt) 5 mg
Tilsvarende 5,83 mg tiludronatdinatriumhemihydrat

Hjelpestoffer:

Hetteglass med pulver (195 mg)

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler
Natriumklorid
Mannitol

Hetteglass med væske (10 ml)

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler
Vann til injeksjonsvæsker

Hvitt pulver og klar ufarget væske.
Etter rekonstituering er injeksjonsvæsken en klar ufarget oppløsning.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hest (over 3 år).

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

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

3.3 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 hester med nedsatt nyrefunksjon.

3.4 Særlige advarsler

Den kliniske effekten av preparatet avhenger av at det er osteolyttiske prosesser som forårsaker smerte og gir opphav til halthet. preparatet 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.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

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

preparatet 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 håndterer preparatet:

- 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.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hest:

Vanlige (1 til 10 dyr / 100 behandlede dyr):	Kolikk [1, 2] (nedsatt appetitt, abdominalt ubehag, skraping med hoven, rastløshet) Muskel-sitringer [1, 3] Økt svetting [1] Flebitt [4] Eksitasjon, hypertoni i halen, økt salivasjon Trøtthet, hesten legger seg ned [5]
Sjeldne (1 til 10 dyr / 10 000 behandlede dyr):	Anafylaktiske reaksjoner [6] Nyreinsuffisiens [6, 7]

[1] 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.
[2] 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.
[3] opphører dersom kalsiumglukonat eller annen kalsiumløsning administreres.
[4] kan oppstå hos i underkant av 9% av hestene pga. lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Det ses oftest fr.o.m. den 5. injeksjonen.
[5] 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.
[6] Rapportert i perioden etter markedsføring
[7] 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.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 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.

3.8 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.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Intravenøs administrasjon (etter rekonstitusjon).

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.

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Ved en dosering på 3 ganger anbefalt dose vil man kunne se en økning i frekvensen av bivirkninger,
spesielt når det gjelder kolikksymptomer og muskelsitringer.
Kolikksymptomene kommer i løpet av få timer etter behandling, er milde og overgående, de opphører vanligvis spontant uten spesiell behandling. I tilfeller der ymptomene ikke går over skal vanlig kolikkbehandling gis.
Muskelsitringene opphører dersom kalsium glukonat eller annen kalsiumløsning administreres.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestid(er)

Slakt: 0 døgn.
Ikke godkjent for bruk til dyr som produserer melk til humant konsum.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode:

QM05BA05.

4.2 Farmakodynamikk

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, cytotoksiske, ATP-analoge metabolitter,
inhibisjon av organiseringen av cellestrukturen som er nødvendig for aktivering 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 beinresopsjon (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.

4.3 Farmakokinetikk

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 Cmax 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 hydroksyapatittkrystaller. 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 elimineringhovedsakelig 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. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 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 tiludronsyre løsning kan danne komplekser med disse ionene.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.
Holdbarhet etter rekonstitusjon: bruk umiddelbart

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i ytteremballasjen.

5.4 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 Tiludronsyre og tilhørende hetteglass med 10ml vann til oppløsning.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AUDEVARD

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

02-1588

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.08.2003

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

30.08.2024

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).