

BD/2022/REG NL 10079/zaak 934335

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Audevard te Clichy d.d. 17 januari 2022 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10079**;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10079**, zoals aangevraagd d.d. 17 januari 2022, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, REG NL 10079** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, REG NL 10079** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;

BD/2022/REG NL 10079/zaak 934335

- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.
5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.
6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 04 april 2022



dhr. drs. J.A. Jonis

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel :

Flacon met poeder:

Tiludroninezuur (als dinatriumzout)	50 mg
-------------------------------------	-------

Excipient q.s.p. 1 flacon

Flacon met oplosmiddel:

Water voor injecties	10 ml
----------------------	-------

Injectievloeistof na reconstitutie:

Tiludroninezuur (als dinatriumzout)	5 mg/ml
-------------------------------------	---------

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Uiterlijk:

Wit poeder en helder kleurloos oplosmiddel.

Na reconstitutie: heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Paard, ouder dan 3 jaar.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Hulpmiddel bij de behandeling van kreupelheid geassocieerd met osteolytische processen, bij spat en podotrochleose welke korter dan 6 maanden bestaat.

4.3 Contra-indicaties

- Daar er geen gegevens zijn over de ongewenste effecten van tiludroninezuur op het skelet van jonge dieren, wordt tiludroninezuur afgeraden bij paarden jonger dan 3 jaar.
- Niet gebruiken bij paarden die melk voor humane consumptie produceren.
- Niet gebruiken bij paarden met verstoorde nierfunctie.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Zie rubriek 4.11 Wachtijd.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het klinische effect van het diergeneesmiddel is afhankelijk van de aanwezigheid van osteolytische processen welke pijn en dus kreupelheid veroorzaken. Het diergeneesmiddel dient alleen na goede diagnostiek, bestaande uit een volledig orthopedisch onderzoek met lokaal anesthesie en geschikte beeldvormingstechniek, gebruikt te worden. Dit om de oorzaak van de pijn en de aard van de botlaesies te identificeren.

Het wordt aangeraden, in verband met het optreden van mogelijke bijwerkingen, dat een ervaren paardenverzorger gedurende de eerste vier uur na de injectie het paard onder observatie houdt.

Het diergeneesmiddel dient bij hypocalcaemische paarden met meer voorzichtigheid te worden gebruikt. Bij deze dieren wordt aangeraden de snelheid van injecteren te verlagen. Daar bij deze gevallen het risico op het optreden van bijwerkingen groter kan zijn, dienen deze paarden na behandeling onder bijzonder toezicht gesteld te worden.

Vanwege het licht hypocalcaemische effect, dient het diergeneesmiddel met voorzichtigheid te worden toegediend bij paarden met functionele hartaandoeningen. In deze gevallen wordt eveneens aangeraden de snelheid van injecteren te verlagen.

Bij gebruik van het diergeneesmiddel moet voldoende drinkwater beschikbaar zijn. Bij onzekerheid over de nierfunctie, moeten de nierparameters beoordeeld worden voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend. Waterconsumptie en urine-uitscheiding moeten opgevolgd worden na toediening.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

- Vermijd contact met huid en ogen.
- Draag handschoenen bij het bereiden van de oplossing voor injectie.
- Handen wassen na gebruik.
- In geval van zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

De belangrijkste ongewenste effecten in relatie met een behandeling met tiludroninezuur zijn koliekverschijnselen (verminderde eetlust, pijn in abdomen, krabben van de bodem, rusteloosheid en slaan), spiertrillingen en zweten. Deze bijwerkingen, die gerelateerd kunnen worden aan een licht hypocalcaemisch effect, werden gezien bij minder dan 5% van de paarden die met de aanbevolen therapeutische dosering werden behandeld. De koliekverschijnselen treden op binnen een paar uur na behandeling, zijn mild van vorm en van voorbijgaande aard, en verdwijnen in het algemeen spontaan zonder specifieke behandeling. In gevallen waar de verschijnselen langer aanwezig blijven dient hiertegen een conventionele behandeling te worden gegeven. Interacties met deze behandelingen zijn niet onderzocht.

Spijertrillingen kunnen door toediening van calciumgluconaat en andere calciumoplossingen gestopt worden.

Phlebitis, door een lokale reactie op de injectieplek, kan in minder dan 9% van de behandelde paarden voorkomen. Het treedt meestal op vanaf de vijfde injectie.

Excitatie, hypertonie van de staart en speekselen zijn andere mogelijke bijwerkingen. Vermoeidheid, soms getoond door te gaan liggen, kan ook gezien worden na de injectie. Deze bijwerking kan ook gerelateerd worden aan het lichte hypocalcaemische effect van tiludronaat. Zorg ervoor dat het paard zonder beperkingen kan gaan liggen in een comfortabele ruimte. Tijdens de post-autorisatieperiode zijn zelden anafylactoïde reacties en nierinsufficiëntie gerapporteerd.

Nierinsufficiëntie wordt vaker gezien bij dieren die tegelijkertijd worden blootgesteld aan NSAID's. In deze gevallen moet een geschikte vloeistofbehandeling worden ingesteld en de nierparameters opgevolgd.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Onderzoek bij laboratoriumdieren (muizen, ratten, konijnen) lieten geen embryotoxische, foetotoxische of teratogene werkingen zien, noch invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling. Er werden met name geen ongewenste werkingen op het skelet waargenomen. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij drachtige of lacterende merries. Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht of lactatie.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het diergeneesmiddel niet tegelijk intraveneus toedienen met oplossingen waarin tweewaardige metaalionen zitten, zoals Ca^{2+} of Mg^{2+} ; de oplossing van tiludroninezuur kan met deze ionen complexen vormen.

Met betrekking tot andere diergeneesmiddelen is geen informatie beschikbaar.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van potentieel nefrotoxische geneesmiddelen, zoals NSAID's, en de nierfunctie dient te worden opgevolgd.

4.9 Dosering en toedieningsweg

0,1 mg tiludroninezuur per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 10 dagen, langzaam intraveneus; dit komt overeen met 1 ml per 50 kg lichaamsgewicht per dag van de gereconstitueerde oplossing, bevattend 5 mg/ml tiludroninezuur.

De gereconstitueerde oplossing wordt verkregen door, onder aseptische condities, het oplosmiddel bij het poeder te brengen, en deze twee voorzichtig te mengen.

- De injectietijd van 10 ml van het diergeneesmiddel dient 20 tot 30 seconden te bedragen.
- De injectie dient in de opeenvolgende dagen afwisselend links en rechts te worden gegeven.
- Het diergeneesmiddel direct gebruiken; na reconstitutie niet bewaren.
- De aanbevolen dosering niet overschrijden.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Bij drie maal de aanbevolen dosering werd een toename van de frequentie van bijwerkingen, met name verschijnselen van koliek en spiertrillingen, waargenomen. De koliekverschijnselen treden op binnen een paar uur na behandeling, zijn mild van vorm en van voorbijgaande aard, en verdwijnen in het algemeen spontaan zonder specifieke behandeling. In gevallen waar de verschijnselen langer aanwezig blijven dient hiertegen conventionele behandeling te worden gegeven. Spiertrillingen

kunnen door toediening van calciumgluconaat en andere calciumoplossingen gestopt worden.

4.11 Wachtijd

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij lacterende dieren die melk voor humane consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Bisfosfonaten

ATCvet-code: QM05BA

EN SPC :

Tiludronic acid is an active ingredient which belongs to the therapeutic class of bisphosphonates (ATCvet: QM05BA) whose main pharmacological property is the inhibition of bone resorption.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De actieve stof, tiludroninezuur, behoort tot de therapeutische groep van de bisfosfonaten waarvan de voornaamste farmacologische eigenschap het remmen van de botresorptie is.

De farmacodynamische effecten van tiludronaat zijn voor het merendeel *in vitro* en bij laboratoriumdieren onderzocht.

Tiludroninezuur oefent zijn remmende werking op de botresorptie uit, door het blokkeren van bepaalde metabolisatiepaden in de osteoclast (vorming van niet hydrolyseerbare, cytotoxische, ATP-analoge metabolieten; inhibitie van de opbouw van het cytoskelet welke noodzakelijk is voor de activering van de osteoclast en remming van de protonenpomp van de osteoclast).

Daar de botresorptie en de botvorming, verantwoordelijk voor de remodellering van het botweefsel, aan elkaar gekoppelde processen zijn, zorgt de beheersing van de botresorptie door tiludronaat voor controlering van de botvorming. Bijgevolg helpt tiludronaat bij de regulering van botremodellering in elke situatie waar overmatige botresorptie (d.w.z. verhoogde activiteit van osteoclasten) optreedt. In de aanbevolen therapeutische dosering gaat deze regulatorwerking bij laboratoriumdieren niet gepaard met negatieve effecten op de vorming en de mineralisatie van het bot.

Farmacodynamische gegevens bij niet-kreupele paarden toonden aan dat, na IV toediening van 1 mg/kg, tiludronaat onmiddellijk een remmende werking op de botresorptie heeft, zoals bleek uit de scherpe daling van een serum marker van botresorptie 24 uur na toediening. Uit een ander onderzoek gedurende 4 maanden na behandeling, bleek tiludronaat de toename van de dichtheid van botweefsel als gevolg van verminderde fysieke activiteit te voorkomen.

Osteolyse is een pijnlijk proces. Bij het paard zijn spat en podotrochleose twee aandoeningen waar osteolytische laesies in beenderen ontstaan; dit is mede verantwoordelijk voor de klinische verschijnselen.

Tiludroninezuur vertoonde in een polyarthritis model bij de rat ook anti-arthritische eigenschappen. *In vitro* werd remming aangetoond van de secretie van door de chondrocyten en de synoviaalcellen geproduceerde kraakbeenmatrix afbrekende enzymen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel na intraveneuze toediening bij het paard, in een dosering van 0,1 mg/kg/dag, van tiludroninezuur (als dinatriumzout) wordt gekenmerkt door:

- Een snelle daling van de plasmaconcentraties binnen de 24 uur na elke injectie. Gedurende een tiendaagse behandeling, met dagelijkse doseringen van 0,1 mg/kg IV, is C_{max} ongeveer 0,9 mg/l, is de plasma halfwaardetijd kort (ongeveer 4,5 uur) en bedraagt de totale clearance 0,040 tot 0,050 l/uur/kg. Er is geen plasma accumulatie van tiludronaat na herhaalde toediening.
- Een plasmaproteïnebinding van ongeveer 80% - 85%.
- Een snelle en omvangrijke verdeling over het botweefsel, het opslagcompartiment van tiludroninezuur. Deze bindt zich bij voorkeur in de actieve vernieuwingsplaatsen aan hydroxyapatiet kristallen. Na een behandeling met éénmalige injectie per dag gedurende 10 dagen komt de gebonden hoeveelheid overeen met 30% - 50% van de totaal toegediende dosis. De distributie van tiludronaat in het bot is niet homogeen; de binding is groter in spongieus bot dan in corticaal bot.
- Een beperkte distributie over alle andere weefsels van het lichaam.
- Geen biotransformatie.
- Eliminatie vindt voornamelijk, in onveranderde vorm, plaats via de urine. Na eenmalige injectie wordt 25 - 50% van de toegediende dosis binnen 96 uur via de urine uitgescheiden. De via de faeces uitgescheiden hoeveelheid is minder dan 1% van de toegediende dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Mannitol

Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

De gereconstitueerde oplossing mag niet gemengd worden met oplossingen waarin tweewaardige metaalionen zitten, zoals Ca^{2+} en Mg^{2+} , de oplossing van tiludroninezuur kan met deze ionen complexen vormen.

6.3 Houdbaarheidstermijn

3 jaar.

Na reconstitutie direct gebruiken, eventuele restanten vernietigen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de container in de buitenverpakking.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aard van de primaire verpakking:

- glazen flacon type II in kartonnen doos;
- chloorbutyl stopper;
- aluminium felscapsule.

Verpakkingsgrootten:

- Doos met 1 flacon à 50 mg tiludroninezuur en 1 flacon à 10 ml oplosmiddel;
- Doos met 5 flacons à 50 mg tiludroninezuur en 5 flacons à 10 ml oplosmiddel;
- Doos met 10 flacons à 50 mg tiludroninezuur en 10 flacons à 10 ml oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebrek van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Audevard
37-39 rue de Neuilly
92110 Clichy
Frankrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10079

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 4 juni 2003
Datum van laatste verlenging: 9 januari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04 april 2022

KANALISATIE
UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Tiludroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Tiludroninezuur 50 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

Doos met 1 flacon à 50 mg tiludroninezuur en 1 flacon à 10 ml oplosmiddel;
Doos met 5 flacons à 50 mg tiludroninezuur en 5 flacons à 10 ml oplosmiddel;
Doos met 10 flacons à 50 mg tiludroninezuur en 10 flacons à 10 ml oplosmiddel.

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Paard, ouder dan 3 jaar

6. INDICATIES**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij lacterende dieren die melk voor humane consumptie produceren

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaar de container in de buitenverpakking.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik - UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Audevard
37-39 rue de Neuilly
92110 Clichy
Frankrijk

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10079

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot:

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**Flacon met poeder****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

TILDREN 5 mg/ml poeder
Tiludroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Tiludroninezuur 50 mg

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

5 mg/ml

4. TOEDIENINGSWEG

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD

Vlees en slachtafval: nul dagen.
Niet goedgekeurd voor gebruik bij lacterende dieren die melk voor humane consumptie produceren

6. PARTIJNUMMER

Lot:

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. - UDD

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10079

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**Flacon met oplosmiddel (10 ml)****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

TILDREN 5 mg/ml oplosmiddel

Water voor injectie

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Audevard
37-39 rue de Neuilly
92110 Clichy
Frankrijk

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. - UDD

6. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10079

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLENDHouder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Audevard
37-39 rue de Neuilly
92110 Clichy
Frankrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

CEVA SANTE ANIMALE
Z.I. la Ballastière
33500 Libourne
Frankrijk

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TILDREN 5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Tiludroninezuur

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELENWerkzaam bestanddeel:Flacon met poeder:

Werkzaam bestanddeel:
Tiludroninezuur (als dinatriumzout) 50 mg

Excipient q.s.p. 1 flacon

Flacon met oplosmiddel:

Water voor injecties 10 ml

Injectievloeistof na reconstitutie:

Tiludroninezuur (als dinatriumzout) 5 mg/ml

4. INDICATIES

Hulpmiddel bij de behandeling van kreupelheid geassocieerd met osteolytische processen, bij spat en podotrochleose welke korter dan 6 maanden bestaat.

5. CONTRA-INDICATIES

- Daar er geen gegevens zijn over de ongewenste effecten van tiludroninezuur op het skelet van jonge dieren, wordt tiludroninezuur afgeraden bij paarden jonger dan 3 jaar.
- Niet gebruiken bij paarden die melk voor humane consumptie produceren.
- Niet gebruiken bij paarden met verstoorde nierfunctie.

6. BIJWERKINGEN

De belangrijkste ongewenste effecten in relatie met een behandeling met tiludroninezuur zijn koliekverschijnselen (verminderde eetlust, pijn in abdomen, krabben van de bodem, rusteloosheid en slaan), spiertrillingen en zweten. Deze bijwerkingen, die gerelateerd kunnen worden aan een licht hypocalcaemisch effect, werden gezien bij minder dan 5% van de paarden die met de aanbevolen therapeutische dosering werden behandeld. De koliekverschijnselen treden op binnen een paar uur na behandeling, zijn mild van vorm en van voorbijgaande aard, en verdwijnen in het algemeen spontaan zonder specifieke behandeling. In gevallen waar de verschijnselen langer aanwezig blijven dient hiertegen een conventionele behandeling te worden gegeven. Interacties met deze behandelingen zijn niet onderzocht.

Spiertrillingen kunnen door toediening van calciumgluconaat en andere calciumoplossingen gestopt worden.

Phlebitis, door een lokale reactie op de injectieplek, kan in minder dan 9% van de behandelde paarden voorkomen. Het treedt meestal op vanaf de vijfde injectie.

Excitatie, hypertonie van de staart en speekselen zijn andere mogelijke bijwerkingen.

Vermoeidheid, soms getoond door te gaan liggen, kan ook gezien worden na de injectie. Deze bijwerking kan ook gerelateerd worden aan het lichte hypocalcaemische effect van tiludronaat. Zorg ervoor dat het paard zonder beperkingen kan gaan liggen in een comfortabele ruimte.

Tijdens de post-autorisatieperiode zijn zelden anafylactoïde reacties en nierinsufficiëntie gerapporteerd. Nierinsufficiëntie wordt vaker gezien bij dieren die tegelijkertijd worden blootgesteld aan NSAID's. In deze gevallen moet een geschikte vloeistofbehandeling worden ingesteld en de nierparameters opgevolgd.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT

Paard, ouder dan 3 jaar.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT , TOEDIENINGSWEG EN WIJZE VAN GEBRUIK EN

0,1 mg tiludroninezuur per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 10 dagen, langzaam intraveneus; dit komt overeen met 1 ml per 50 kg lichaamsgewicht per dag van de gereconstitueerde oplossing, bevattend 5 mg/ml tiludroninezuur.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

De gereconstitueerde oplossing wordt verkregen door, onder aseptische condities, het oplosmiddel bij het poeder te brengen, en deze twee voorzichtig te mengen.

- De injectietijd van 10 ml van het diergeneesmiddel dient 20 tot 30 seconden te bedragen.
- De injectie dient in de opeenvolgende dagen afwisselend links en rechts te worden gegeven.
- Het diergeneesmiddel direct gebruiken; na reconstitutie niet bewaren.
- De aanbevolen dosering niet overschrijden.

10. WACHTTIJD

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij lacterende dieren die melk voor humane consumptie produceren.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Bewaar de container in de buitenverpakking.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het klinische effect van het diergeneesmiddel is afhankelijk van de aanwezigheid van osteolytische processen welke pijn en dus kreupelheid veroorzaken. Het diergeneesmiddel dient alleen na goede diagnostiek, bestaande uit een volledig orthopedisch onderzoek met lokaal anesthesie en geschikte beeldvormingstechniek, gebruikt te worden. Dit om de oorzaak van de pijn en de aard van de botlaesies te identificeren.

Het wordt aangeraden, in verband met het optreden van mogelijke bijwerkingen, dat een ervaren paardenverzorger gedurende de eerste vier uur na de injectie het paard onder observatie houdt.

Het diergeneesmiddel dient bij hypocalcaemische paarden met meer voorzichtigheid te worden gebruikt. Bij deze dieren wordt aangeraden de snelheid van injecteren te verlagen. Daar bij deze gevallen het risico op het optreden van bijwerkingen groter kan zijn, dienen deze paarden na behandeling onder bijzonder toezicht gesteld te worden.

Vanwege het licht hypocalcaemische effect, dient het diergeneesmiddel met voorzichtigheid te worden toegediend bij paarden met functionele hartaandoeningen. In deze gevallen wordt eveneens aangeraden de snelheid van injecteren te verlagen.

Bij gebruik van het diergeneesmiddel moet voldoende drinkwater beschikbaar zijn. Bij onzekerheid over de nierfunctie, moeten de nierparameters beoordeeld worden voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend. Waterconsumptie en urine-uitscheiding moeten opgevolgd worden na toediening.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

- Vermijd contact met huid en ogen.
- Draag handschoenen bij het bereiden van de oplossing voor injectie.
- Handsen wassen na gebruik.
- In geval van zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dracht, lactatie of leg

Onderzoek bij laboratoriumdieren (muizen, ratten, konijnen) lieten geen embryotoxische, foetotoxische of teratogene werkingen zien, noch invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling. Er werden met name geen ongewenste werkingen op het skelet waargenomen. De veiligheid van het geneesmiddel is niet bewezen bij drachtige of lacterende merries onderzocht. Gebruik wordt afgeraden de tijdens dracht of lactatie.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het diergeneesmiddel niet tegelijk intraveneus toedienen met oplossingen waarin tweewaardige metaalionen zitten, zoals Ca^{2+} of Mg^{2+} ; de oplossing van tiludroninezuur kan met deze ionen complexen vormen.

Met betrekking tot andere geneesmiddelen is geen informatie beschikbaar.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van potentieel nefrotoxische geneesmiddelen, zoals NSAID's, en de nierfunctie dient te worden opgevolgd.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Bij drie maal de aanbevolen dosering werd een toename van de frequentie van bijwerkingen, met name verschijnselen van koliek en spiertrillingen, waargenomen. De koliekverschijnselen treden op binnen een paar uur na behandeling, zijn mild van vorm en van voorbijgaande aard, en verdwijnen in het algemeen spontaan zonder specifieke behandeling. In gevallen waar de verschijnselen langer aanwezig blijven dient hiertegen conventionele behandeling te worden gegeven. Spiertrillingen kunnen door toediening van calciumgluconaat en andere calciumoplossingen gestopt worden.

13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

04 april 2022

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten:

- Doos met 1 flacon à 50 mg tiludroninezuur en 1 flacon à 10 ml oplosmiddel;
- Doos met 5 flacons à 50 mg tiludroninezuur en 5 flacons à 10 ml oplosmiddel;
- Doos met 10 flacons à 50 mg tiludroninezuur en 10 flacons à 10 ml oplosmiddel.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

KANALISATIE

UDD

REG NL 10079

Farmacodynamische eigenschappen

De actieve stof, tiludroninezuur, behoort tot de therapeutische groep van de bisfosfonaten waarvan de voornaamste farmacologische eigenschap het remmen van de botresorptie is.

De farmacodynamische effecten van tiludronaat zijn voor het merendeel *in vitro* en bij laboratoriumdieren onderzocht.

Tiludroninezuur oefent zijn remmende werking op de botresorptie uit, door het blokkeren van bepaalde metabolisatiepaden in de osteoclast (vorming van niet hydrolyseerbare, cytotoxische, ATP-analoge metabolieten; inhibitie van de opbouw van het cytoskelet welke noodzakelijk is voor de activering van de osteoclast en remming van de protonenpomp van de osteoclast).

Daar de botresorptie en de botvorming, verantwoordelijk voor de remodelering van het botweefsel, aan elkaar gekoppelde processen zijn, zorgt de beheersing van de botresorptie door tiludronaat voor controlering van de botvorming. Bijgevolg helpt tiludronaat bij de regulering van botremodellering in elke situatie waar overmatige botresorptie (d.w.z. verhoogde activiteit van osteoclasten) optreedt. In de aanbevolen therapeutische dosering gaat deze regulatorwerking bij laboratoriumdieren niet gepaard met negatieve effecten op de vorming en de mineralisatie van het bot.

Farmacodynamische gegevens bij niet-kreupele paarden toonden aan dat, na IV toediening van 1 mg/kg, tiludronaat onmiddellijk een remmende werking op de botresorptie heeft, zoals bleek uit de scherpe daling van een serum marker van botresorptie 24 uur na toediening. Uit een ander onderzoek gedurende 4 maanden na behandeling, bleek tiludronaat de toename van de dichtheid van botweefsel als gevolg van verminderde fysieke activiteit te voorkomen.

Osteolyse is een pijnlijk proces. Bij het paard zijn spat en podotrochleose twee aandoeningen waar osteolytische laesies in beenderen ontstaan; dit is mede verantwoordelijk voor de klinische verschijnselen.

Tiludroninezuur vertoonde in een polyarthritis model bij de rat ook anti-arthritische eigenschappen. *In vitro* werd remming aangetoond van de secretie van door de chondrocyten en de synoviaalcellen geproduceerde kraakbeenmatrix afbrekende enzymen.

Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel na intraveneuze toediening bij het paard, in een dosering van 0,1 mg/kg/dag, van tiludroninezuur (als dinatriumzout) wordt gekenmerkt door:

- Een snelle daling van de plasmaconcentraties binnen de 24 uur na elke injectie. Gedurende een tiendaagse behandeling, met dagelijkse doseringen van 0,1 mg/kg IV, is C_{max} ongeveer 0,9 mg/l, is de plasma halfwaardetijd kort (ongeveer 4,5 uur) en bedraagt de totale clearance 0,040 tot 0,050 l/uur/kg. Er is geen plasma accumulatie van tiludronaat na herhaalde toediening.
- Een plasmaproteïnebinding van ongeveer 80% - 85%.
- Een snelle en omvangrijke verdeling over het botweefsel, het opslagcompartiment van tiludroninezuur. Deze bindt zich bij voorkeur in de actieve vernieuwingsplaatsen aan hydroxyapatiet kristallen. Na een behandeling met éénmalige injectie per dag gedurende 10 dagen komt de gebonden hoeveelheid overeen met 30% - 50% van de totaal toegediende dosis. De distributie van tiludronaat in het bot is niet homogeen; de binding is groter in spongieus bot dan in corticaal bot.
- Een beperkte distributie over alle andere weefsels van het lichaam.
- Geen biotransformatie.
- Eliminatie vindt voornamelijk, in onveranderde vorm, plaats via de urine. Na eenmalige injectie wordt 25 - 50% van de toegediende dosis binnen 96 uur via de urine uitgescheiden. De via de faeces uitgescheiden hoeveelheid is minder dan 1% van de toegediende dosis.