

El BIFOSFONATO
Para las cojeras
de componente óseo

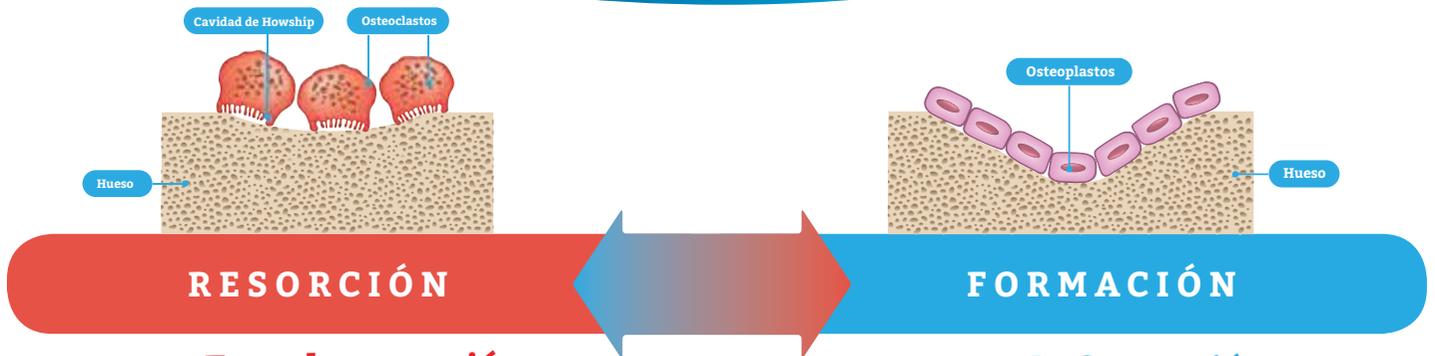


Tildren[®]
Tiludronato



El proceso de remodelación

Un estímulo mecánico inicia el proceso de remodelación del hueso

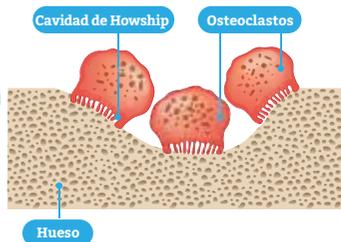


• Fase de resorción osteoclástica

Esta fase empieza con la fusión de los preosteoclastos para formar el osteoclasto. Los osteoclastos activados se adhieren a la superficie ósea.

1) La matriz mineral del hueso se disuelve

Por la acidificación del medio ($\text{pH} = 5$), que se mantiene gracias a una bomba de protones H^+ específica. Una vez que los cristales de hidroxapatita ($\text{Ca}'(\text{PO})_6(\text{OH})'$) se han disueltos, se liberan los minerales y se exponen la matriz orgánica.



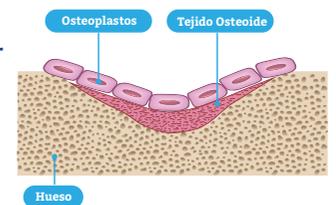
2) La parte orgánica del hueso es destruida

Por la activación de las enzimas proteolíticas liberadas por el osteoclasto.

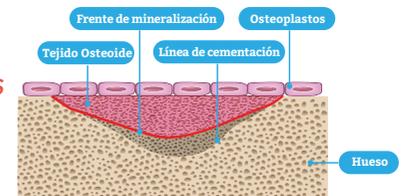
• Fase de formación por los osteoblastos

1) Los osteoblastos colonizan el lugar de resorción.

2) Los osteoblastos llenan la cavidad de resorción por aplicación de una matriz de colágeno u osteoide.



3) La matriz es mineralizada, lo cual le confiere su solidez.



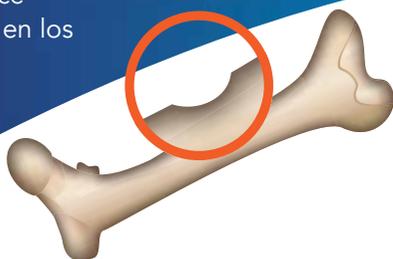
Además: los osteoblastos están involucrados en el inicio del proceso de resorción mediante la secreción de factores de regulación como la interleukina-6 (116) que activa los osteoclastos y así promueve la resorción ósea.

Modo de acción del TILUDRONATO

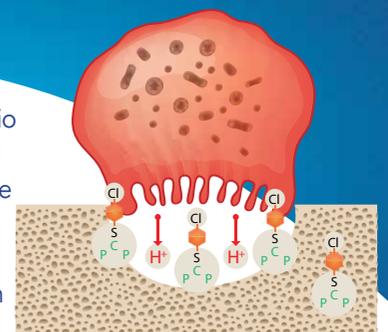
a. Efecto del Tiludronato en la resorción ósea

I. Acción directa sobre el osteoclasto

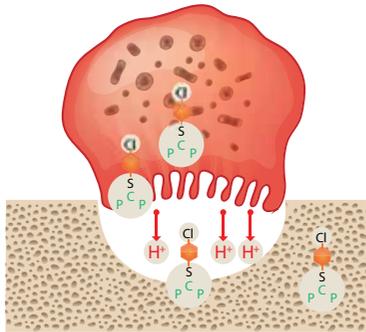
1- Fijación del tiludronato por una ligazón tipo covalente a la fase mineral del hueso (hidroxapatita) esta fijación se hace preferentemente en los focos de remodelación.



2- La acidificación del medio resultado de la iniciación del proceso de resorción permite romper el vínculo entre tiludronato - hidroxapatita. El Tiludronato es liberado en la cavidad de resorción. (1)



3- Penetración del Tiludronato en los osteoclastos.

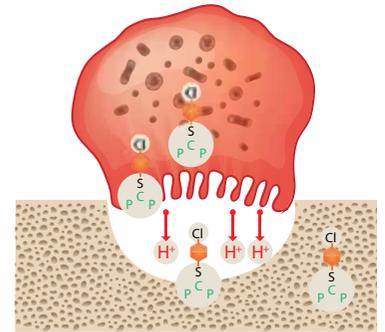


4- Inhibición de la bomba de protones. ⁽²⁾

Disrupción del citoesqueleto lo que produce la desaparición del borde en cepillo. ⁽³⁾

Formación de un análogo de ATP citotóxico que causa la muerte de los osteoclastos. ⁽⁴⁾

Aminoácido-AMP + pirofosfato \rightleftharpoons ATP + aminoácidos
 El Tiludronato reemplaza al pirofosfato según la reacción:
 Aminoácido-AMP + Tiludronato \rightarrow ATP análogo + aminoácido



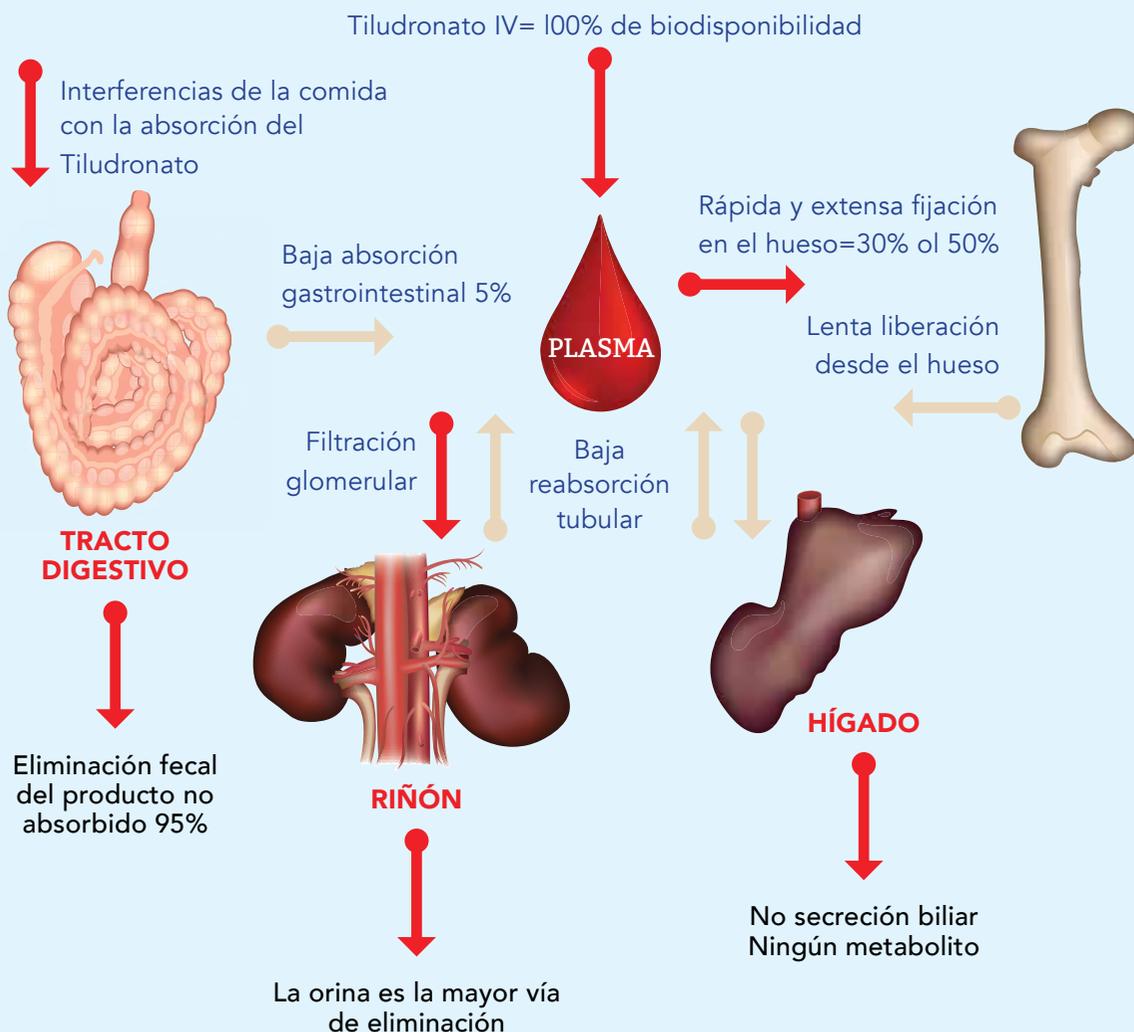
II. Acción en los osteoblastos

Los osteoblastos, de forma particular, producen interleukina-6, la cual activa los osteoclastos y por lo tanto la resorción. El Tiludronato inhibe la síntesis osteoblástica de la interleukina-6.

El Tiludronato inhibe la actividad de los osteoclastos y por lo tanto reduce la osteólisis.

Farmacocinética y tolerancia

PERFIL FARMACOCINÉTICO



• Absorción muy limitada por vía oral - 5%

• Distribución y eliminación

EL PERFIL FARMACOCINÉTICO del ácido tiludrónico, después de la administración intravenosa en caballos, con una dosis total de 1 mg/Kg (dividido en 10 inyecciones) está caracterizado por:

1) Una rápida caída en concentración plasmática

En 24 horas, sin ninguna acumulación notable en el plasma. ⁽¹⁵⁾

2) Eliminación sobre todo vía orina

En forma no transformada. ⁽¹⁶⁾

3) Fracción no fijada al hueso ⁽¹⁷⁾

La dosis excretada en la orina en un periodo de 96 horas representa del 25% al 50% de la dosis inyectada. La dosis excretada en las heces es inferior al 1 % de la dosis inyectada.

4) Fracción fijada al hueso ⁽¹⁸⁾

El Tiludronato es liberado muy lentamente (hasta 6 meses).

5) Rápida y amplia distribución en el hueso lugar de almacenaje del Tiludronato ^(19, 20)

El Tiludronato se fija preferiblemente en los focos de remodelación activa mediante ligazón con los cristales de hidroxiapatita.

La distribución no es uniforme: la fijación es mayor en el hueso esponjoso que en el hueso compacto (cortical).

La cantidad fijada al hueso representa entre el 30% y el 50% de la dosis total administrada.

Estudio de la distribución en los huesos de caballos

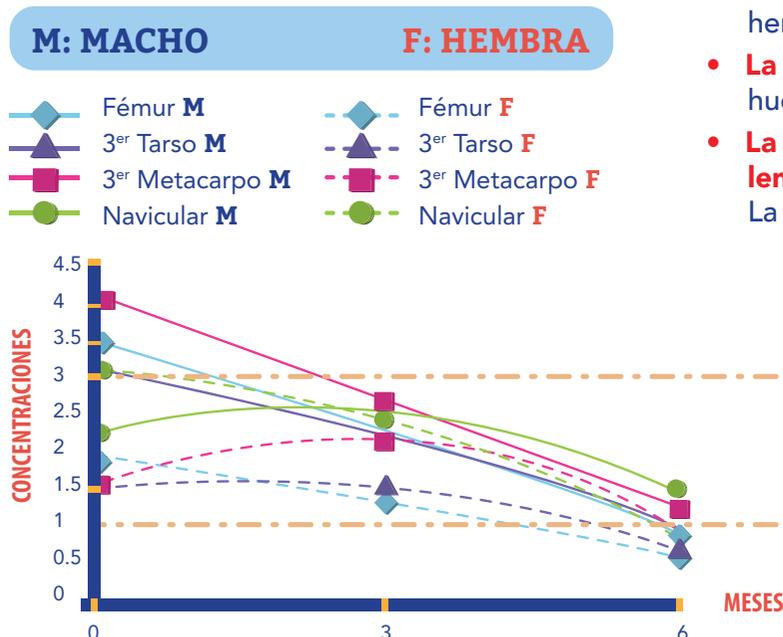
DEL TILUDRONATO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO ⁽¹⁸⁾

Protocolo

- 8 caballos (4 machos y 4 hembras).
- 0.1 mg/Kg/día (como C 14-Tiludronato) durante diez días consecutivos por vía intravenosa.
- Duración del estudio: 6 meses.

Resultados

- **El mismo esquema de distribución fue observado** para machos y hembras, aunque, la dosis fijada a los huesos fue menor en las hembras.
- **La concentración ósea varió** en función del hueso estudiado.
- **La concentración en el hueso disminuyó muy lentamente** entre 0 y 3 meses. La reducción fue mas marcada a los 6 meses.



A la dosis recomendada de 0.1 mg/Kg/día durante 10 días consecutivos por vía intravenosa, el Tiludronato es muy bien tolerado

En varios ensayos clínicos, se observó lo siguiente entre 1 y las 3 horas post inyección.

- Inicio de signos benignos de cólicos (< 1%) los cuales se resolvieron espontáneamente. Pueden ser usados antiespasmódicos a las dosis normales recomendadas.
- Sudoración (0.02%) y temblores musculares (0.02%). Estos efectos se resolvieron espontáneamente.
- Débil reacción local en el punto de inyección (2%) que desaparece rápidamente.

La mayoría de estas reacciones adversas se reducen fuertemente con la administración lenta de TILDREN®

Uso en hembras preñadas o en lactación

Estudios elaborados en animales de laboratorio revelaron ⁽²⁵⁾:

- Ausencia de efectos tóxicos en embriones.
- Ausencia de efectos fetotóxicos.
- Ausencia de efectos teratogénicos.
- Ausencia de efectos en el desarrollo peri o post nacimiento, particularmente, no se han observado efectos adversos en el esqueleto.

La inocuidad de la especialidad no ha sido estudiada en yeguas preñadas o en lactación.

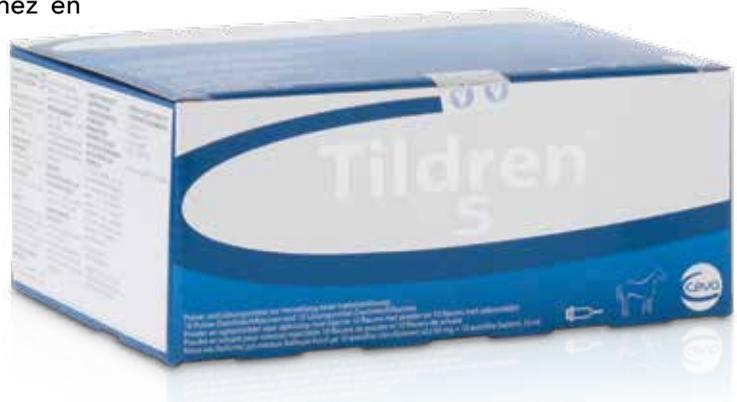
El uso de la especialidad durante la preñez en yeguas no esta recomendada.

Contraindicaciones

En ausencia de datos relativos a los efectos adversos del Tiludronato en el esqueleto de animales jóvenes, el Tiludronato no debe ser prescrito en animales menores de tres años.

Interacciones medicamentosas

Estudios toxicológicos en animales de laboratorio no han mostrado ninguna interacción cuando el tratamiento es administrado de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos ⁽²⁶⁾.



Efecto de TILDREN®

en la densidad ósea de caballos

ESTUDIO EXPERIMENTAL,
DIRIGIDO BAJO LA SUPERVISIÓN DEL PROFESOR LEPAGE (ENVL)

• Protocolo

Población:

24 caballos sanos (10 yeguas, 14 caballos castrados), de trotones franceses, divididos en tres grupos de 8 caballos.

Tratamiento:

Grupo 1: Placebo - perfusión lenta (30 minutos) después de disolver el placebo en 1 litro de solución salina isotónica.

Grupo 2: TILDREN® - dosis total del 1 mg/Kg en forma de 10 inyecciones diarias (una al día) de 0.1 mg/Kg.

Modo de administración: inyección en vena yugular.

Grupo 3: TILDREN® dosis total de 1 mg/Kg en una sola dosis.

Modo de administración: Perfusión lenta (30 minutos) después de disolver el Tiludronato en un litro de solución salina isotónica.

Criterio de evaluación:

Medición de la arquitectura ósea por **ultrasonografía cuantitativa (QUS)**: cuantificación de la velocidad de propagación de una onda ultrasónica. Esta velocidad crece con el aumento de la densidad y menor porosidad de la corteza ósea, o por el contrario, un incremento de la porosidad ósea da como resultado una menor velocidad de propagación.

• Resultados

Placebo: La reducción observada después de 4 meses en la velocidad de propagación de la onda ultrasónica (-5% comparada con el valor inicial) era indicativa de un incremento en la porosidad ósea, la cual puede tener como origen una reducción de la actividad física de los caballos al ser mantenidos en la cuadra.

TILDREN®: Independientemente del modo de administración el Tiludronato previene la pérdida ósea que acompaña la inactividad, 4 meses después del tratamiento, la arquitectura de la corteza dorsal en el tercer hueso metacarpiano, era comparable al valor antes del tratamiento, a pesar de que los caballos redujeron los niveles de actividad.

DESPUÉS DE 4 MESES	PLACEBO	Tildren® Grupo 2	Tildren® Grupo 3
V (+4 meses)	-5.2%	+0.5%	+2%

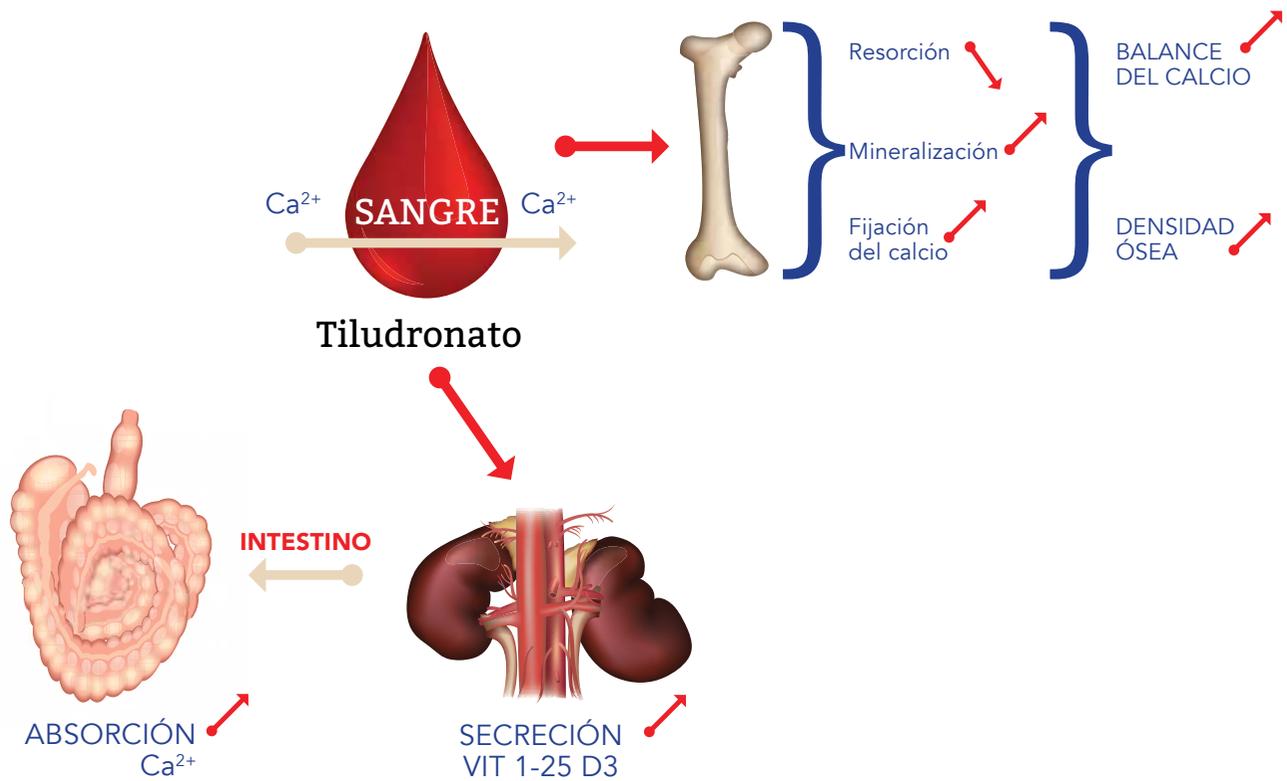
Donde "V" es la velocidad de propagación de la onda ultrasónica

Estos resultados fueron confirmados por la medida de la densidad mineral ósea para la media de la población total.

Conclusión

Al cabo de 4 meses, la diferencia entre los 3 grupos fue estadísticamente significativa ($P < 0.002$): La densidad ósea fue muy superior en los grupos tratados con Tiludronato.

b. Efecto del Tiludronato en el calcio



- El trabajo llevado a cabo por Barbier (8) muestra que la absorción intestinal del calcio es incrementada de manera **DOSIS DEPENDIENTE** por el Tiludronato, sin incremento de la excreción del calcio vía orina.
- Por otra parte, el Tiludronato facilita la fijación del calcio sanguíneo en el hueso, por un incremento de la talla de los cristales de hidroxiapatita existentes o en formación. (9, 10)
- El Tiludronato limita la liberación del calcio óseo por inhibición de la resorción. (11)

Estos resultados muestran que el Tiludronato tiene el poder de incrementar la densidad ósea.

Conclusión

1. Reduce la resorción ósea.
2. No tiene efectos negativos en la formación ósea. (12)
3. Tiene efectos positivos en la mineralización e incrementa la densidad ósea.

• Efecto en los cartílagos

Estudios in vitro han mostrado que el Tiludronato inhibe la secreción mediada por la interleukina-1, de enzimas que degradan la matriz de los cartílagos.

Estas enzimas (enzima de degradación del colágeno y de los proteoglicanos) son producidas por los condrocitos y las células sinoviales. Esta propiedad del Tiludronato podría ser benéfica en el tratamiento de patologías osteoarticulares degenerativas.

Enfermedad NAVICULAR

Resultados Clínicos

TILDREN®

• Protocolo

Ensayo multicentro: Francia, Italia y Alemania.

Ensayo ciego: Contra placebo.

Placebo: (Agua para inyección + excipiente del liofilizado) para 10 días: 9 caballos.

Producto activo: TILDREN® 0.1 mg l / Kg / día durante 10 días, con una dosis total del 1 mg/Kg: 12 caballos.

Criterio de inclusión: Animales que presentan una enfermedad navicular reciente (signos clínicos de menos de 6 meses de antigüedad).

Examen clínico: Cojeras que responden a la prueba de flexión distal o a la prueba de extensión interfalangea (examen filmado) y presentan una substancial mejora después del bloqueo del nervio digital distal.

Examen radiográfico: Mostrando signos de remodelación ósea con lesiones osteolíticas en el hueso sesamoideo distal (3 planos).

Criterios de no inclusión:

- Caballos de menos de 2 años de edad.
- Caballos con fracturas o que habían sido tratados con AINEs en el transcurso del mes anterior y/o con agentes condroprotectores en el transcurso de las dos semanas previas.

Decisión de no inclusión: La decisión fue corroborada por el profesor Denoix (CIRALE) después de examinar los videos y radiografías.

Criterio de exclusión:

- Cambio en las herraduras.
- No se autorizan tratamientos de las cojeras durante el estudio (AINEs, corticoesteroides, agentes condroprotectores).

• Resultados

La eficacia de TILDREN® fue evaluada usando tres parámetros: tasa de fracaso, tasa de grado de cojera y nivel de actividad.

a. TASA DE FRACASOS:

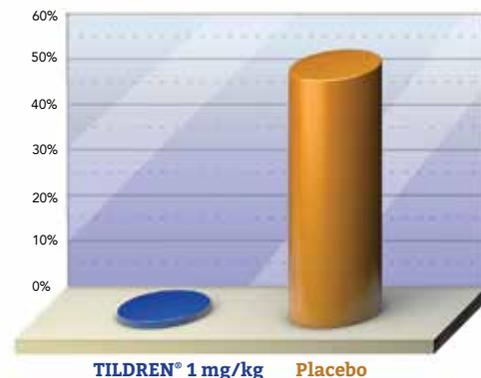
Los investigadores podían retirar un caballo del estudio, si la respuesta al tratamiento era considerada insuficiente como resultado de los exámenes a 1 mes o a 2 meses.

La tasa de fracasos corresponde al porcentaje de caballos retirados del estudio porque la respuesta se estimaba insuficiente. La tasa fue medida en cada grupo.

Como se puede ver en el gráfico, en el examen de los dos meses, los dos grupos eran significativamente diferentes:

- 55% de los caballos en el grupo placebo fueron retirados del estudio.
- Ningún caballo del grupo TILDREN® fue retirado del estudio.

% de caballos retirados del ensayo después de los exámenes del 1^{er} ó 2^{do} mes debido a una respuesta insuficiente al tratamiento



Conclusión

Este ensayo demuestra la eficacia del tratamiento con TILDREN® en casos de enfermedad navicular en caballos.

b. EVALUACIÓN DEL GRADO DE COJERA:

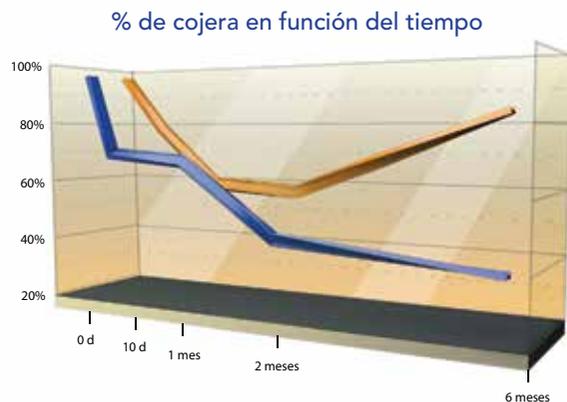
EN EL GRUPO PLACEBO:

En los primeros 2 meses se observó una reducción en el número de caballos con presencia de una cojera de moderada a extrema. Después de 2 meses existe una recaída y a los 6 meses, el 90% de los caballos de este grupo cojeaban.

EN EL GRUPO TILDREN®:

Hubo una progresiva y duradera mejora. Después de 6 meses, el 60% de los caballos no cojeaban o mostraban signos de mejora, demostrando el efecto a medio y largo plazo de TILDREN®.

Hubo una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.008$).



■ TILDREN® 1 mg/kg ■ Placebo

El criterio de cojera fue evaluado para el animal en los siguientes casos: Al trote, caminando en línea recta y en círculos a derecha y a izquierda, siguiendo la siguiente escala:

- | | |
|------------|-----------|
| 0 Ausencia | 3 Severa |
| 1 Leve | 4 Extrema |
| 2 Moderada | |

c. NIVEL DE ACTIVIDAD:

El nivel de actividad de los caballos es un criterio esencial en la evaluación de los beneficios del tratamiento. Para que el tratamiento sea verdaderamente satisfactorio, es importante que el caballo no tenga ninguna cojera clara durante el examen clínico, pero también que el caballo pueda reanudar su actividad deportiva.

El nivel de actividad es evaluado en función del tipo de actividad que realiza el caballo en una escala de 0 (muy baja actividad) a 7 (actividad normal).

La actividad fue considerada reanudada si la nota era 6 ó 7.

EN EL GRUPO PLACEBO:

El número de caballos que recobraron su nivel de actividad normal fluctuaron de una consulta a otra. A los 6 meses ningún caballo recobró un nivel normal de actividad.

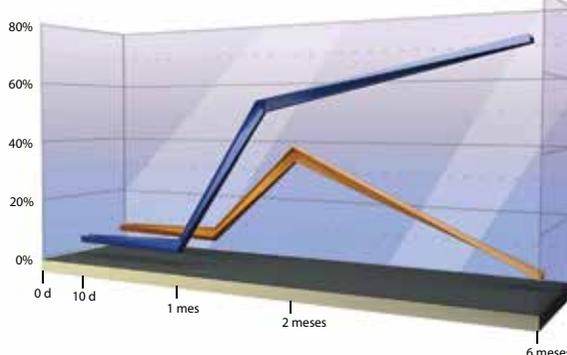
EN EL GRUPO TILDREN®:

Se notó una progresiva y gradual reanudación de la actividad.

Después de 6 meses: más de 45% de los caballos recobraron su nivel normal de actividad.

Hubo una diferencia significativa entre el grupo TILDREN® y el grupo placebo $p=0.01$.

Variación en el número de caballos (expresado en % del total) que recobran su actividad normal comparado con el día 0



■ TILDREN® 1 mg/kg ■ Placebo

El criterio depende del tipo de actividad:

- | | |
|---------------------------|---|
| GALOPE | 6 : ejercicio fuerte en llano con golpe prolongado. |
| | 7 : competición, esfuerzo físico máximo. |
| ACTIVIDAD DE TROTE | 6 : cabalgar al trote + ejercicio. |
| | 7 : competición, esfuerzo físico máximo. |
| ACTIVIDAD DE SALTO | 6 : reanudación del entrenamiento de salto. |
| | 7 : competición. |
| CABALLOS DE PASEO | 6 : paseos largos, saltos. |
| | 7 : normal o uso intenso. |

Cuando se trata una enfermedad navicular reciente TILDREN® produce una clara mejora en el medio y largo plazo. En casos no recientes (signos clínicos de más de seis meses) la respuesta sigue siendo satisfactoria, aunque dos tratamientos, dos meses después son a veces necesarios para obtener una mejora clínica significativa.

ESPARAVÁN

Resultados Clínicos

TILDREN®

• Protocolo

Ensayo multicentro: Francia, Italia y Alemania.

TILDREN®: Contra placebo.

Placebo: Agua para inyección + excipiente del liofilizados para 10 días: 8 caballos.

TILDREN®: 0.1 mg/Kg/día. Para 10 días, con una dosis total del 1 mg/Kg: 9 caballos.

Criterio de inclusión: Animales que presenten esparaván.

Examen clínico: Cojeras que responden a la prueba de flexión (examen filmado).

Examen radiográfico: Lesiones con proliferación ósea, osteolisis y estrechamiento del espacio articular.

Criterios de no inclusión:

- Caballos de menos de 2 años de edad.
- Caballos con fracturas o que habían sido tratados con AINEs en el transcurso del mes anterior y/o con agentes condroprotectores en el transcurso de las dos semanas previas.

Decisión de no inclusión: La decisión fue corroborada por el profesor Denoix (CIRALE) después de examinar los videos y radiografías.

• Resultados

La eficacia de TILDREN® fue evaluada usando tres parámetros: tasa de fracaso, evaluación del grado de cojera y nivel de actividad.

a. TASA DE FRACASOS:

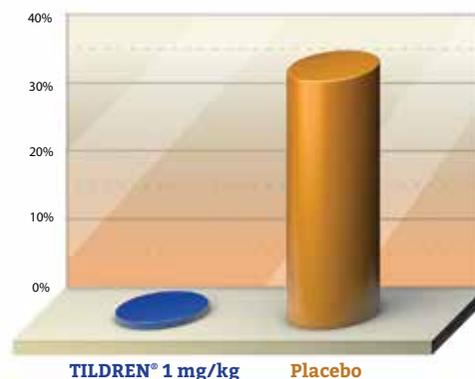
Los investigadores podían retirar un caballo del estudio, si la respuesta al tratamiento era considerada insuficiente como resultado de los exámenes a 1 mes o a 2 meses.

La tasa de fracasos corresponde al porcentaje de caballos retirados del estudio porque la respuesta se estimaba insuficiente. La tasa fue medida en cada grupo.

Como se puede ver en el gráfico, en el examen de los dos meses, los dos grupos eran significativamente diferentes:

- *38% de los caballos en el grupo placebo fueron retirados del estudio.*
- *Ningún caballo del grupo TILDREN® fue retirado del estudio.*

% de caballos retirados del ensayo después de los exámenes del 1^{er} ó 2^{do} mes debido a una respuesta insuficiente al tratamiento



Conclusión

Este ensayo demuestra la eficacia del tratamiento con **TILDREN®** en casos de Esparaván óseo en caballos.

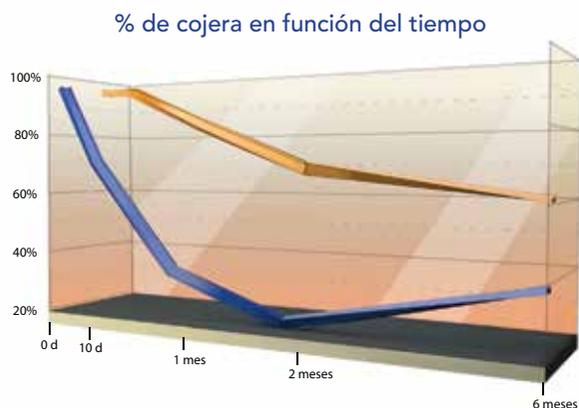
b. EVALUACIÓN DEL GRADO DE COJERA:

EN EL GRUPO PLACEBO:

Se observó una reducción en el número de caballos con cojera moderada o extrema. Esta mejora puede relacionarse con el efecto del descanso y/o con la evolución por crisis en esta patología.

EN EL GRUPO TILDREN®:

- Después del 1^{er} mes, casi el 60% de los animales tratados no presentan cojera o cojean muy levemente.
- Después de 2 meses, había un claro incremento en el número de animales que no cojeaban o los hacían de forma muy leve: 70% de los animales.
- Esta mejora fue duradera. Después de 6 meses casi el 60% de los caballos no cojeaban o tenían síntomas muy leves demostrando el efecto a medio y largo plazo de TILDREN®.



■ TILDREN® 1 mg/kg ■ Placebo

El criterio de cojera fue evaluado para el animal en los siguientes casos: Al trote, al paso caminando en línea recta y en círculos a derecha y a izquierda, según la siguiente escala:

- 0 Ausencia** (Al paso: ninguna alteración de la zancada. Al trote, paso simétrico).
- 1 Leve** (Al paso: intermitente o escasa degradación del paso. Al trote leve o intermitente asimetría en la grupa).
- 2 Moderada** (Al paso: moderada y clara degradación del paso. Al trote: moderados y fácilmente perceptibles movimientos en la grupa).
- 3 Severa** (Al paso: significativa degradación en el paso + movimientos de cabeza. Al trote: marcada oscilación en los movimientos de la grupa con cambios de trayectoria y acortamiento del paso).
- 4 Extrema** Defecto de apoyo.

c. NIVEL DE ACTIVIDAD:

El nivel de actividad de los caballos es un criterio esencial en la evaluación de los beneficios del tratamiento. Para que el tratamiento sea verdaderamente satisfactorio, es importante que el caballo no tenga ninguna cojera clara durante el examen clínico, pero también que el caballo pueda reanudar su actividad deportiva.

El nivel de actividad es evaluado en función del tipo de actividad que realiza el caballo en una escala de 0 (muy baja actividad) a 7 (actividad normal).

La actividad fue considerada reanudada si la nota era 6 ó 7.

EN EL GRUPO PLACEBO:

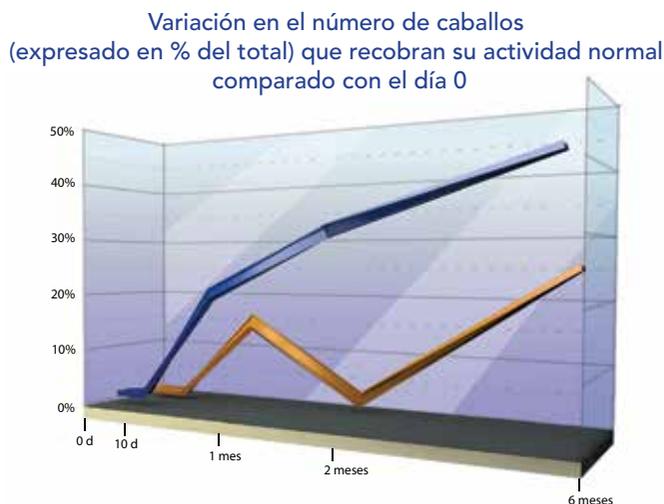
- El número de caballos que recobraron su nivel de actividad normal fluctuaron de una consulta a otra.

EN EL GRUPO TILDREN®:

- Se notó una progresiva y gradual reanudación de la actividad.

DESPUÉS DE 6 MESES:

- Más de 45% de los caballos recobraron su nivel normal de actividad.



■ TILDREN® 1 mg/kg ■ Placebo

El criterio depende del tipo de actividad:

GALOPE 6 : ejercicio fuerte en llano con golpe prolongado.
7 : competición, esfuerzo físico máximo.

ACTIVIDAD DE TROTE 6 : cabalgar al trote + ejercicio.
7 : competición, esfuerzo físico máximo.

ACTIVIDAD DE SALTO 6 : reanudación del entrenamiento de salto.
7 : competición.

CABALLOS DE PASEO 6 : paseos largos, saltos.
7 : normal o uso intenso.

En tratamientos de Esparván óseo con osteolisis, TILDREN® produce una mejora clínica muy clara a medio y largo plazo. Los caballos recuperan actividad después de 2 meses y la mantienen después de 6 meses.

En algunos casos, las señales de cojera reaparecen entre los 2 y los 6 meses. Se recomienda repetir el tratamiento en dichos casos.

El BIFOSFONATO para el tratamiento de lesiones causadas por desórdenes óseos

Eficacia demostrada a medio y largo plazo
Rápida recuperación de la actividad deportiva
Total inocuidad que permite volver a tratar.

Tiludronato

El ((4-clorofenil) tio) metileno bifosfonato pertenece a la familia de los bifosfonatos, compuestos Recomendados para el tratamiento de las patologías óseas Responsable de la función anti-resorción Responsable de la fijación ósea.

Tildren®

Tiludronato



BIBLIOGRAFÍA:

1. ROGERS M.J., FRITH J.C., LUCKMAN S.P., COXON F.P., BENFORD H.L., MÖKKÖNEN J., AURIOLA S., CHILTON K.M., & RUSSEL R.G.G. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates – Bone. 1999. 24 (5). 735-795 – 2. DAVID P, NGUYEN H., BARBIER A. & BARON R. The bisphosphonate tiludronate is a potent inhibitor of the osteoclast vacuolar H⁺-ATPase. Journal of bone and mineral research. 1996. 11 (10). 1498-1507 – 3. MURAKAMI H., TAKAHASHI N., TANAKA S., NAKAMURA I., UDAGAWA N., NAKAJO S., NAKAYA K., ABE M., YUDA Y., KONNO F., BARBIER A. & SUDA T. Tiludronate inhibits protein tyrosine phosphatase activity in osteoclasts Bone. 1997. 20 (5). 399-404 – 4. RUSSEL R.G.G., ROGERS M.J., FRITH J.C., LUCKMAN S.P., COXON F.P., BENFORD H.L., CROUCHER P.I., SHIPMAN C. & FLEISCH H.A. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. Journal of bone and mineral research. 1999. 14. 53-65 – 5. TOKUDA H. et al. : Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. J. Cell Biochem., 1998, 69, 252-259 – 6. BARBIER A. Effect of tiludronate on in vitro bone resorption induced by PTH, PGE2 or MCF. Study report n: 600.4.03 5 RS0040930111/01 – Sanofi Recherche, Montpellier, France, February 93, 21-7. BARBIER A. Study of SR 41319B inhibitory effect on bone resorption induced by a retinoid in the thyroparathyroidectomized rat. Study report n: 600.4.003 RS800891124/RN3 – Sanofi Recherche Montpellier, France, October 87, 7 p – 8. BARBIER A. Influence of tiludronate on intestinal calcium balance in rats. Study report n: 600.4.024 RS0040920114/01 – Sanofi Recherche, Montpellier, France, April 92, 20 p – 9. ROHANIZADEH R. et al.: Ultrastructural properties of bone mineral of control and tiludronate-treated osteoporotic rat. Calcif. Tissue Int., 2000, 67, 330-336 – 10. FILMON R. et al.: Poly(2-hydroxy ethyl methacrylate) – alkaline phosphatase: a composite biomaterial allowing in vitro studies of bisphosphonates on the mineralization process. J. Biomater. Sci. Polymer Edn, 2000, 11, 849-868 – 11. BARBIER A. Influence of tiludronate on both bone resorption and renal calcium reabsorption in rats. Study report n: 600.4.021 RS0040920108/02 – Sanofi Recherche, Montpellier, France, March 92, 33 p – 12. BARBIER A. Effect of tiludronate on bone formation in vitro – Study report n: 600.4.037 RS0040930120/01 – Sanofi Recherche, Montpellier, France, February 93, 13 p – 13. EDMONDS-ALT X., BRELIERE J.C. & RONUCCI R. Effects of 1-hydroxyethylidene -1,1 bisphosphonate and (chloro-4 phenyl) thiomethylene biphosphonic acid (SR 41319) on the mononuclear cell factor-mediated release of neutral proteinases by articular chondrocytes and synovial cells. Biochemica I Pharmacology. 1985. 34 (22). 4043-4049 – 14. DAVI H., TRONQUET C., CAIX J., BRIOTC, BERGER Y. & THIERCELIN J.F. Disposition of tiludronate (Skelid®) in animals. Xenobiotica. 1999. 29 (10). 1017-1031 – 15. GUYONNET J. Stationarity study of 145A following repeated intravenous administrations of 14C-tiludronate in horses (0.1 mg/kg on 10 consecutive days) Study report n: MPK/145RO/9975 Ceva Santé Animale, Libourne, France, July 2000, 158 p – 16. GUYONNET J. Comparison of radioactivity and HPLC plasma profiles of 145A following a daily intravenous administration of C14 tiludronate for 10 consecutive days in horses – Study report n: MPK/145RO/0044 – Ceva Santé Animale, Libourne, France, July 2000, 30 p – 17. LYNCH C.J. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]-Tiludronate in horses – Study report n: ST-MPK/145RO/9960 – Inveresk Research, Scotland, United Kingdom, March 2000, 62 p – 18. LYNCH C.J. Bone accumulation and reversibility of [14C]-tiludronate in horses – Study report n: ST-MPK/145RO/9979 – Inveresk Research, Scotland, United Kingdom, November 2000, 59 p – 19. WEBB A.I., WEAVER B.M.Q. Body composition of the horse – Equine Veterinary Journal. 1979.11 (1) 39 – 47 – 20. LYNCH C.J. Residue depletion of [14C]-tiludronate in horses. – Study report n: ST-MPK/145RO/9976 – Inveresk Research, Scotland, United Kingdom, June 2000, 65 p – 21. REGNIER J. & TOUTAIN P.L. General tolerance of E1018, administered at the dosage of 0.1 mg/kg/24h for 10 days in horses. – Study report n: SSNA/P LT-E1018-CV-01.02.99 – Physiology and Therapeutics Laboratory – National Veterinary School, Toulouse, France. March 99, 128 p – 22. REGNIER J. & TOUTAIN P.L. General tolerance of E935 in horses – Study report n: SSNA/VD-E935-CV – 011196- Physiology and Therapeutics Laboratory – National Veterinary School, Toulouse, France, January 97, 177 p – 23. DUPOUY V. & TOUTAIN P.L. – General tolerance of E935 in horses – Study report n: SSNA/VD-E935-CV -240696 Physiology and Therapeutics Laboratory – National Veterinary School, Toulouse, France, October 96, 208 p – 24. M'CLOUGHLIN A. Repeated dose tolerance of 145RO in horses. – Study report n: ST-CLI/145RO/9925 Biological Laboratories Europe, Ireland, November 2000, 202 p – 25. SANOFI REPORT Effects of oral administration of tiludronate upon reproductive function and fertility in the rat (1989) – Oral teratogenicity study in the rabbit (1987) – 26. VERSCHUERER B. 2-week oral toxicity of SR 41319B administered alone or with a NSA (acetylsalicylic acid or piroxicam) drug to rats pretreated for 2 weeks with the NSA drug. – Study report n: 600.4.020 RS860870924/JV1 Sanofi Recherche, Montpellier, France, May 88, 468 p (p 1 to 209) – 27. GRUET P. Efficacy and safety of tiludronate in the treatment of navicular disease, bone spavin and enthesopathy of fetlock suspensory ligament in the horse Study report n: CL/1018/9821 Ceva Santé Animale, Libourne, France, October 2000, 587 p (1 to 313) – 28. SANOFI REPORT LEPAGE P., Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Etude des effets pharmacologiques d'un bisphosphonate, le 145A, sur les marqueurs sanguins du métabolisme osseux et sur la structure et la densité osseuses chez le cheval – Protocole d'étude ST-CLI/145RO/0024, 200.

TILDREN: Ácido tiludrónico, **COMPOSICIÓN:** por cada frasco de liofilizado inyectable: Ácido tiludrónico 50 mg (en forma de tiludronato disódico), **PROPIEDADES:** El tiludronato pertenece a la familia de los bifosfonatos, cuya principal propiedad es la inhibición de la resorción ósea. **INDICACIONES:** Ayuda al tratamiento de las cojeras asociadas a los procesos osteolíticos óseos y cartilaginosa, observados en el esparavan y en el síndrome navicular de menos de 6 meses. **CONTRAINDICACIONES:** No usar en animales menores de tres años por la ausencia de estudios de los efectos indeseables del ácido tiludrónico en el esqueleto de animales en crecimiento.

No administrar en caballos con disfunción renal. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** No administrar por vía intravenosa con soluciones basadas en iones de metales bivalentes (p. ej. Ca²⁺ o Mg²⁺). Respecto a otros productos medicinales no hay datos disponibles. **ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA:** 0.1 mg de ácido tiludrónico/Kg./día durante 10 días, es decir, 1 frasco de solución reconstituida por día durante 10 días para un caballo cuyo peso esté comprendido entre 400 y 600 Kg. **TIEMPO DE ESPERA:** Carne: 0 días.

Leche: NO USAR. Reg. SAGARPA: Q-7378-027.

PARA USO EXCLUSIVO DEL MÉDICO VETERINARIO

Importado y Distribuido por:
CEVA SALUD ANIMAL, S.A. DE C.V.

Av. Periférico Sur No. 4829, Int. 301, Col. Parque del Pedregal Del. Tlalpan, C.P. 14010, México, D.F. Tel.: (55) 5362 1800
www.ceva.com.mx

