

Tildren®

T i l u d r o n a t o

Tratamiento recomendado para las cojeras de origen óseo



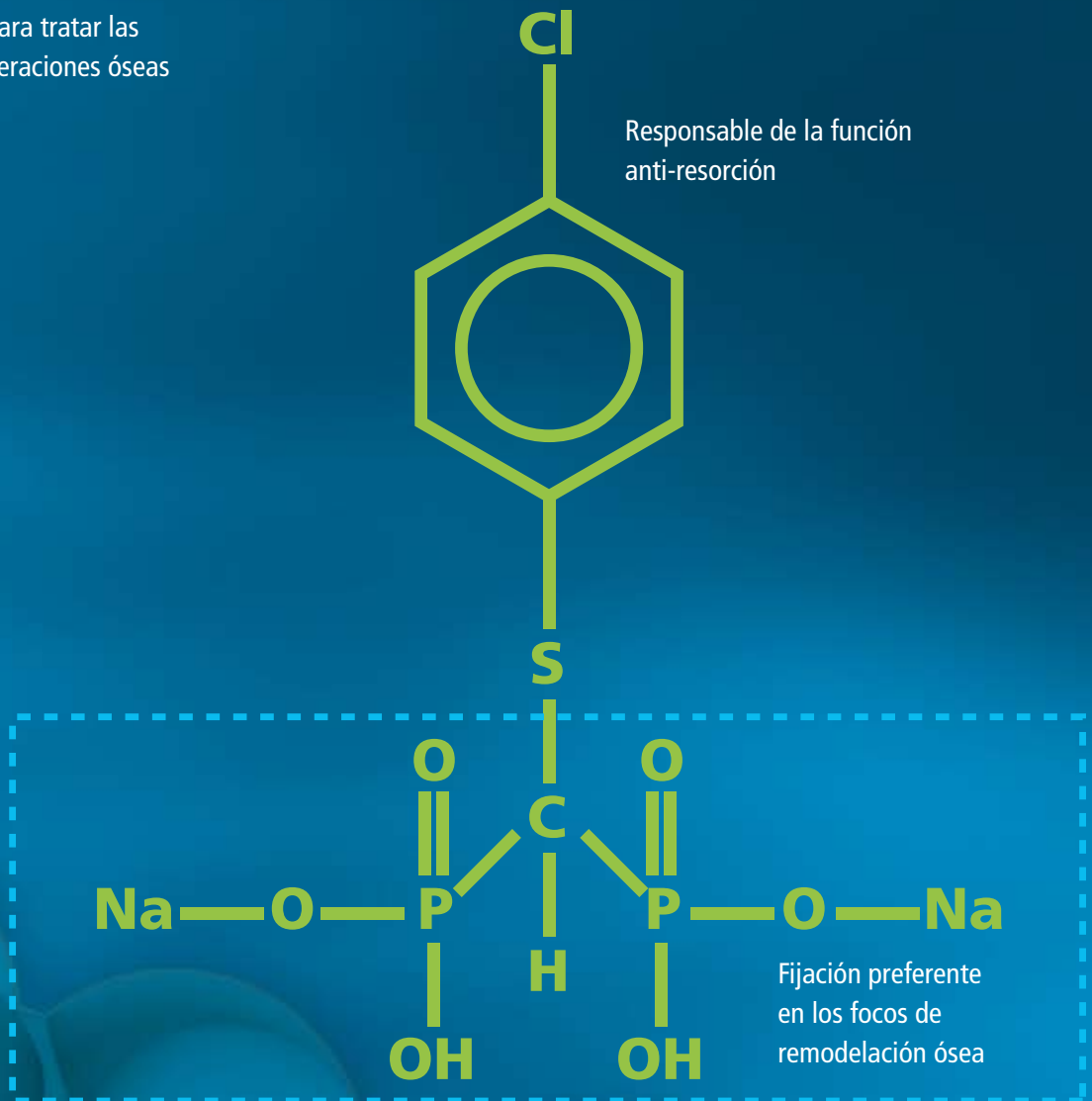
- Eficacia demostrada a medio y largo plazo
- Rápida recuperación de la actividad deportiva
- Su inocuidad hace posible repetir el tratamiento en caso de que sea necesario

NACIDO DE LA INVESTIGACIÓN DE CEVA SALUD ANIMAL



TILUDRONATO

El primer biofosfonato para tratar las cojeras causadas por alteraciones óseas



- Eficacia demostrada a medio y largo plazo
- Rápida recuperación de la actividad deportiva
- Su inocuidad hace posible repetir el tratamiento en caso de que sea necesario



Efecto del tiludronato en la resorción ósea



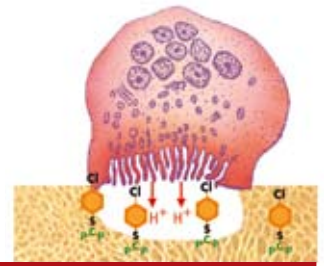
I - acción directa sobre el osteoclasto

1

Unión covalente del Tiludronato a los cristales de hidroxipatita, la parte mineral del hueso. Esta unión se produce preferentemente, en las áreas en las que el metabolismo óseo es más activo

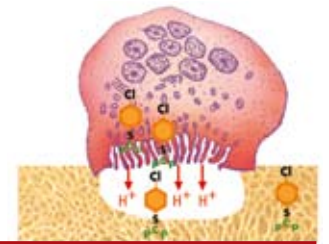
2

El ácido que se produce al inicio del proceso de resorción, rompe los enlaces tiludronato-hidroxipatita, liberando el Tiludronato en la cavidad



3

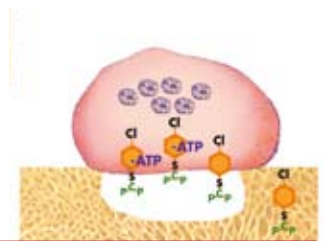
El Tiludronato penetra en el osteoclasto.



4

Tras penetrar en el osteoclasto, el Tiludronato produce:

- Inhibición de la bomba de protones
- Altera el citoesqueleto del osteoclasto, lo que le hace perder la forma de su membrana
- Forma metabolitos citotóxicos que causan la muerte del osteoclasto



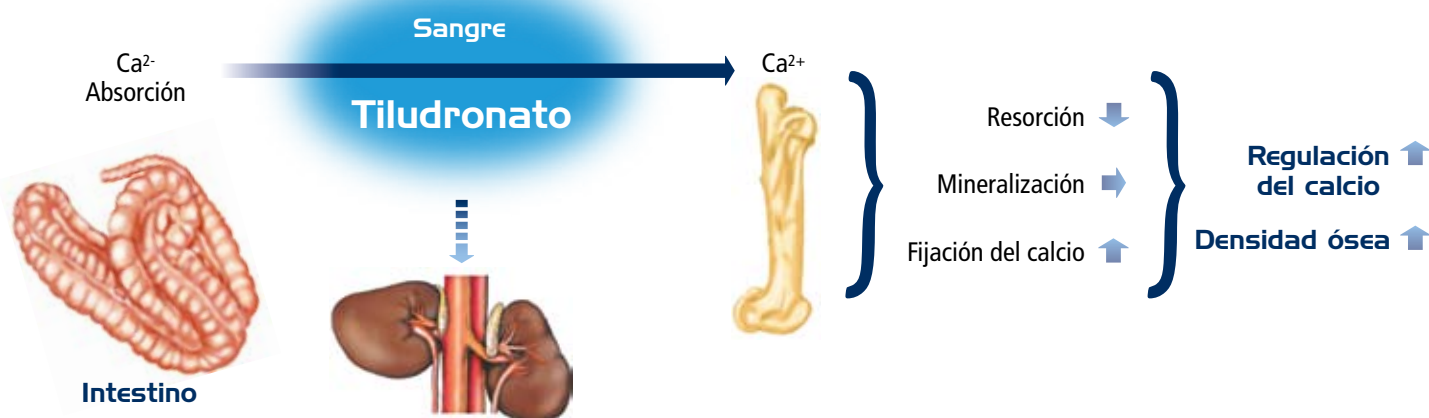
Importante

El Tiludronato inhibe al osteoclasto y reduce la resorción ósea, lo que conlleva una mejor remodelación ósea, disminuye la pérdida de minerales, y alivia el dolor inducido por una osteolisis anormal

Modo de acción
Modo de acción
Modo de acción



Efectos positivos sobre la densidad ósea



- La absorción del calcio es dosis-dependiente de la concentración de Tiludronato.
- Tildren facilita la unión del calcio sanguíneo, formando nuevos cristales de hidroxapatita y aumentando el grosor de los ya existentes.
- El Tiludronato limita la eliminación del calcio óseo debido a la resorción.

Estos resultados confirman la capacidad de Tildren® para aumentar la densidad ósea

Conclusión

Como resultado de sus propiedades farmacológicas, el Tiludronato es muy beneficioso en el tratamiento de las cojeras en las que está involucrada una patología ósea. El efecto positivo en la densidad ósea, puede ser también beneficioso en casos de inmovilización prolongada.



Perfil farmacocinético



Por vía oral su absorción es muy limitada $\approx 5\%$
Administración intravenosa con una dosis total de 1 mg/kg
(dividido en 10 inyecciones)

- **Baja concentración en plasma a las 24 horas.**
- **Eliminación en forma no transformada, fundamentalmente por orina**
 - **FRACCIÓN NO UNIDA AL HUESO**
La fracción excretada durante las primeras 96 horas, representa un 25 – 50% de la dosis inyectada. La eliminación por heces es inferior al 1%.
 - **FRACCIÓN UNIDA AL HUESO**
El Tiludronato se libera muy lentamente (a lo largo de como mínimo 6 meses).
- **Amplia y rápida distribución en el tejido óseo.**
 - El Tiludronato se une en forma preferente a los cristales de hidroxiapatita en las zonas en las que existe una remodelación activa.
 - Aparece en mayor concentración en el tejido esponjoso que en la cortical.

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

Esparaván

Resultados clínicos Tildren®

Prueba multicéntrica: Francia, Italia, Alemania. Prueba ciega versus placebo.

Placebo: Agua ppi + el excipiente liofilizado del Tildren®: 8 caballos.

Verum: Tildren® 0.1 mg/kg/día durante 10 días, con una dosis de 1 mg/kg: 9 caballos.

Valoración del grado de cojera

En el grupo placebo:

Se observó una reducción en el número de caballos con cojera de extrema a moderada. Se puede relacionar esta mejoría con el reposo del animal.

En el grupo de Tildren®:

A partir del primer mes más del 60% de los caballos tratados **no presentan cojera** o cojean muy levemente.

A los 2 meses, el 70% de caballos tratados no cojeaban o lo hacían de forma muy leve.

Esta mejora fue duradera. Después de 6 meses, casi el 60% de los caballos no cojeaba o tenían síntomas muy leves.

Nivel de actividad:

En el grupo placebo:

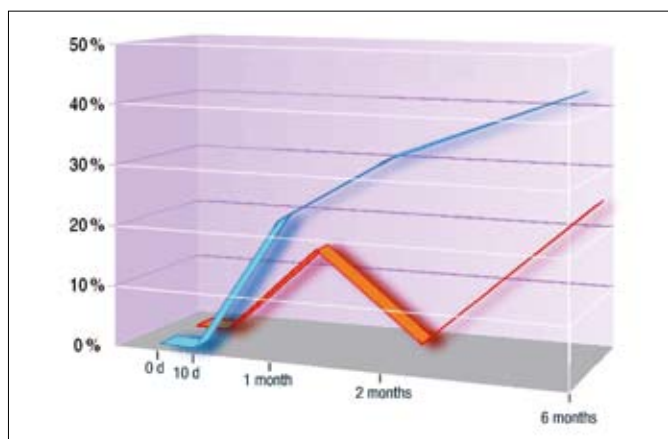
El número de caballos que reasumieron la actividad normal fluctuó de una consulta a otra.

En el grupo de Tildren®:

Se notó una reanudación progresiva y creciente de la actividad de los caballos.

Después de 6 meses: más del 45% de los caballos habían recobrado el nivel normal de actividad deportiva.

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 galope 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 con los tres tipos de pasos, paseos largos, saltos.

7: normal o uso intenso.

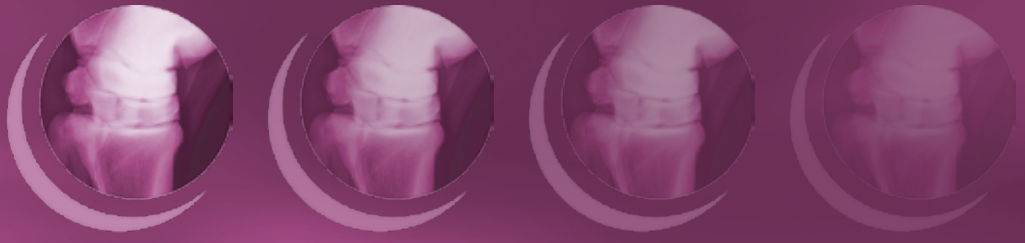


Conclusión

- En tratamientos de Esparaván óseo con osteolisis, Tildren® produce una mejoría clínica clara a medio y largo plazo.

Los caballos recuperan la actividad a los 2 meses y la mantienen después de los 6 meses.

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



Enfermedad del Navicular

Resultados clínicos Tildren®

Prueba multicéntrica: Francia, Italia, Alemania. Prueba ciega versus placebo.

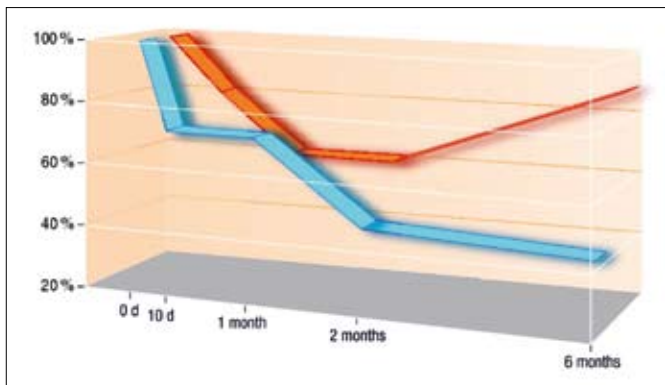
Placebo: Agua ppi + el excipiente liofilizado del Tildren®: 9 caballos.

Verum: Tildren® 0.1 mg/kg/día durante 10 días, con una dosis de 1 mg/kg: 12 caballos.

Valoración del grado de cojera

En el grupo placebo:

En los primeros 2 meses se observó una reducción en el número de caballos con cojeras de moderada a extrema. Pero después recaen y a los 6 meses, el 90% de los caballos de este grupo cojeaban.



En el grupo de Tildren®:

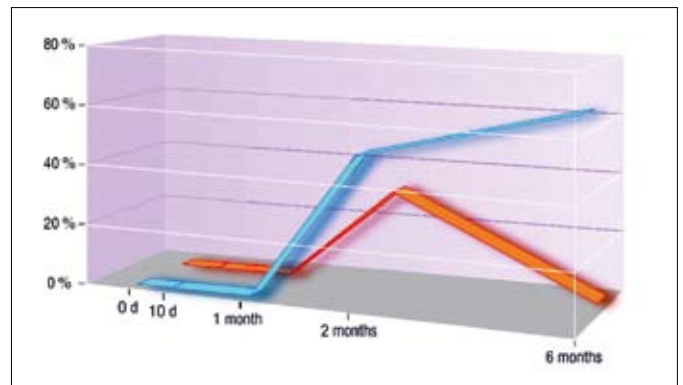
A los 2 meses, más de la mitad de los caballos tratados no presentaban cojera, o lo hacían moderadamente. A los 6 meses, el 60% de los caballos no cojeaban o mostraban signos de mejoría, demostrando el efecto a medio y largo plazo de Tildren®.

La diferencia en el desarrollo de cojera fue significativa entre los 2 grupos $p=0.008$.

Nivel de actividad

En el grupo placebo:

A pesar de una recuperación temporal en la actividad de ciertos caballos a los 2 meses, ninguno de los caballos en el grupo placebo reasumió la actividad normal a 6 meses del estudio.



En el grupo de Tildren®:

En el grupo Tildren®, la reanudación de la actividad fue gradual. Después de 6 meses, más del 67% de los caballos recuperó su nivel de actividad normal.

La diferencia entre el grupo placebo y el grupo Tildren® fue significativa: $p=0.01$



Conclusión

- Cuando se trata de una enfermedad navicular reciente, Tildren® produce una clara mejoría a medio y largo plazo.

En casos de signos clínicos con más de 6 meses, la respuesta es satisfactoria. Para obtener una recuperación clínica significativa, a veces es necesario repetir el tratamiento a los 2 meses.

Tildren®

T i l u d r o n a t o

Dosificación, protocolo del tratamiento, interacciones médicas

DOSIS

La dosis total recomendada es de 1 mg/kg para un caballo de 450-600 kg (e.j.: 10 viales del producto (polvo)).

PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO Y RITMO DE ADMINISTRACIÓN

Un primer tratamiento será administrado a una dosis total de 1 mg/kg. Uno a 2 meses después de la primera inyección, un segundo tratamiento a una dosis total de 1 mg/kg puede administrarse si la mejoría clínica no es notable, o es considerada insuficiente o se presenta recaída. Un segundo tratamiento puede ser administrado entre 4 y 6 meses después del primer tratamiento, ya sea para mejorar los resultados clínicos previamente obtenidos, o para extender el efecto del tratamiento que tiende a disminuir después de los 6 meses post-inyección. Con un sistema terapéutico de 3 tratamientos por año a la dosis recomendada, no existe ningún riesgo de bloquear la remodelación ósea.

INTERACCIONES MÉDICAS

Se ha examinado en varios estudios la posibilidad de encontrar interacciones entre varios fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) y el tiludronato administrados en una o más dosis.

Resultados:

No hay ninguna interacción entre el tiludronato y los NSAIDs de cualquier tipo.



Tildren® también puede combinarse con tratamientos condroprotectores y esteroides.

Bibliografía

BARNEVELD A. Spat bij het paard (equine bone spavin). Tijdschr. Diergeneesk. 1990. 115 (24), 1162-1167

BONJOUR J-P, AMMANN P, BARBIER A, CAVERZASIO J, RIZZOLI R. Tiludronate: Bone Pharmacology and Safety. Bone. November 1995 (suppl.). 17(5):4735-4775

Carstajen B, Lepage OM, Detilleux J, Duboeuf F, Amory H (2002). Use of multisite quantitative ultrasonography for noninvasive assessment of bone in horses. Am J Vet Res, 63, 1464-1469.

DAVI H, TRONQUET C., CAIX J, SIMIAND J, BRIOT C., BERGER Y. & THERCELIN J.F. Disposition of tiludronate (Skelid®) in animals. Xenobiotica. 1999. 29 (10). 1017-1031

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

Delmas, P. D., Eastell, R., Garnero, P., Seibel, M. J., Stepan J. (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporosis Int Suppl. 6: S2-S17.

DENOIX J.M., RICCIO B., THIBAUD D. Evaluation de l'efficacité d'un bisphosphonate dans le traitement de boiterie associée à des lésions ostéolytiques chez le cheval AVEF 2001

DENOIX J.M., THIBAUD D., RICCIO B. Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Equine Veterinary Journal. 2003. 35(4), 407-413

DENOIX J.M., THIBAUD D., AUDIGIE F., COUDRY V. Le syndrome podotrochléaire, ou maladie naviculaire. I. Clinique, diagnostic et pronostic. Pratique Vétérinaire Equine. 2002. 34 (numéro spécial), 61-68

Donabedian M, Perona G, Delguste C, Lebecque P, Duboeuf F, Lepage OM, Martin-Rosset W (2003). Equine Third Metacarpal Bone Mineral Density Assessment with a Mobile Dual Energy X-Ray Absorptiometry Device: an In vivo and Ex Vivo study. J Bone Min Res 18, suppl

DYSON S. Proximal suspensory desmitis: clinical, ultrasonographic and radiographic features. Equine Veterinary Journal. 1991. 23 (1), 25-31

DYSON S., ARTHUR R., PALMER S., RICHARDSON D. Suspensory ligament desmitis. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 1995. 11 (2). 177-215

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. Biochemical Pharmacology. 1985. 34 (22). 4043-4049

GABRIEL A., CAUDRON I., SERTEYN D., COLLIN B. Syndrome naviculaire: anatomie, étiopathogénie, diagnostic et traitement. Annales de Médecine Vétérinaire. 1994. 138. 309-330

GEUSENS P., NIJS J., VAN DER PERRE G., VAN AUDEKERCKE R., LOWET G., GOOVAERTS S., BARBIER A., LACHERETZ F., REMANDET B., JIANG Y., DEQUEKER J. Longitudinal Effect of Tiludronate on Bone Mineral Density, Resonant Frequency, and Strength in Monkeys. Journal of Bone and Mineral Research. 1992. 7 (6): 599-609

ROGERS M.J., FRITH J.C., LUCKMAN S.P., COXON F.P., BENFORD H.L., MÖNKKÖNEN J., AURIOLA S., CHILTON K.M. & RUSSEL R.G.G. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Bone. 1999. 24 (5). 735-795

Lepage O.M., François RJ, Perron-Lepage MF (1997). Modelage et remaniement osseux. Observations sur les os métacarpiens du poney Shetland. Prat Vet Eq; 29: 45-57.

Lepage O.M., Perron-Lepage MF, François RJ (1996). Description histologique de l'os normal chez le poney Shetland. Prat Vet Eq; 28: 270-279.

Lepage O.M., Whittin C., Danielli A., Niv Y. (1998). Multi site quantitative ultrasound measurements in horses: Preliminary results for metacarpal bone assessment. Bone; 23: 12-14.

Lepage O.M., Carstajen B., Uebelhart D. (2001). Non-Invasive assessment of equine bone: an update. The Veterinary Journal 161, 10-23.

Lepage O.M., Marcoux M., Tremblay A. (1990). Serum osteocalcin or bone Gla-protein, a biochemical marker for bone metabolism in horses: differences in serum levels with age. Can J Vet Res 54, 223-226.

LYNCH C.J. Bone accumulation and reversibility of [14C]-tiludronate in horses. Study report n°: ST-MPK/145R0/9979 Inveresk Research, Scotland, United Kingdom, November 2000, 59

LYNCH C.J. Residue depletion of [14C]-tiludronate in horses. Study report n°: ST-MPK/145R0/9976 Inveresk Research, Scotland, United Kingdom, June 2000, 65 p

LYNCH C.J. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]-Tiludronate in horses. Study report n°: ST-MPK/145R0/9960 Inveresk Research, Scotland, United Kingdom, March 2000, 62 p

Mäenpää P.H., Pirskanen, A., Koskinen, E. (1988) Biochemical indicators of bone formation in foals after transfer from pasture to stables for the winter months. American Journal of Veterinary Research 49, 1990-992.

M'CLEOD G.H. Repeated dose tolerance of 145R0 in horses. Study report n°: ST-CL/145R0/9925 Biological Laboratories Europe, Ireland, November 2000, 20 p

MÖNKKÖNEN J., SIMILÄ J. & ROGERS M.J. Effects of tiludronate and ibandronate on the secretion of proinflammatory cytokines and nitric oxide from macrophages in vitro. Life Sciences. 1998. 62 (8). 95-102

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

OSTBLOM L., LUND C., MELSEN F. Navicular bone disease: a comparative histomorphometric study. Equine Veterinary Journal. 1989. 21 (6). 431-433

PLATT D. Review of current methods available for the treatment of bone spavin. Equine Veterinary Education. 1997. 9 (5), 258-264

POOL R., MEAGHER D., STOVER S. Pathophysiology of Navicular Syndrome. Equine Practice. 1989. 5 (1). 109-129

Price, J. S., Jackson, B., Eastell, R. E., Wilson, Russell, R.G.G., Lanyon, L. E. & Goodship A. E. (1995). The response of the skeleton to physical training: A Biochemical study in Horses. Bone 17: 221-227.

RUSSEL R.G.G., ROGERS M.J., FRITH J.C., LUCKMAN S.P., COXON F.P., BENFORD H.L., CROUCHER P.L., 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

Steiger R, Geyer H, Provencher A, Lepage-Perron M-F, von Sallis B, Lepage OM (1999). Equine bone core biopsy: evaluation of collection sites using a new electric drilling machine. Equine Pract, 21: 14-21.

THIBAUD D., DENOIX J.M., RICCIO B. Clinical dose confirmation study with tiludronate in the treatment of navicular disease. J. Vet. Pharmacol. Therap. 26:199-200

THIBAUD D., GUYONNET J., TOUTAIN P.L. Pharmacological approaches of dose determination with tiludronate for use in the horse. J. Vet. Pharmacol. Therap. 26:200-201

VALERA A.; LEPAGE O.M., DOUCET M., MARCOUX M., GARNERO P. Tiludronate chez le cheval: Tolérance et effets à court terme sur le métabolisme osseux. Annales de Médecine Vétérinaire. 2002. 147. 123-130.

Varela A, Lepage OM, Doucet M, Marcoux M, Garnero P (2002). Tiludronate chez le cheval: tolérance à court terme sur le métabolisme osseux. Ann Méd Vét 147, 123-130.

WEBB A.I., WEAVER B.M.G. Body composition of the horse. Equine Veterinary Journal. 1979. 11 (1) 39-47

TILDREN: Ácido tiludrónico. COMPOSICIÓN: por cada frasco de liofilizado inyectable: ácido tiludrónico 50 mg (en forma de tiludronato sódico) PROPIEDADES: El tiludronato pertenece a la familia de los bisfosfonatos, 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 esparaván y el síndrome del navicular. CONTRAINDICACIONES: No utilizar en animales de menos de 3 años por la ausencia de estudios de los efectos indeseables del ácido tiludrónico en el esqueleto de animales en crecimiento. No administrar a caballos con disfunción renal. TIEMPO DE ESPERA: Carne: 0 días, Leche: no usar. Registro n° 1500 ESP