



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

TILDREN 5 mg/ml POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial del polvo

Sustancia activa:

Ácido tiludrónico (como sal disódica) 50 mg

Excipiente c.s.p. 1 vial

Vial del disolvente

Agua para inyectables..... 10 ml

Solución después de la reconstitución

Sustancia activa:

Ácido tiludrónico (como sal disódica) 5 mg/ml

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Aspecto:

Polvo blanco y disolvente transparente e incoloro

Después de la reconstitución, el producto es una solución transparente e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Caballos mayores de 3 años

4.2 Indicaciones de uso

Ayuda en el tratamiento de cojeras asociadas con procesos osteolíticos observados en el esparaván óseo y en el síndrome navicular de menos de 6 meses

4.3 Contraindicaciones

- En ausencia de cualquier dato relativo a las reacciones adversas del ácido tiludrónico en el esqueleto de animales jóvenes, no administrar a caballos con menos de 3 años de edad
- No usar en caballos productores de leche para consumo humano
- No administrar a caballos con disfunción renal

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Ver el punto 4.11. Tiempo de espera.

4.5 Precauciones especiales que deben adoptarse durante su empleo

Precauciones especiales para su uso en animales

El efecto clínico del producto depende de la presencia de procesos osteolíticos causando dolor y que conducen a la cojera. El producto debería ser usado sólo después de un diagnóstico apropiado combinado con un examen clínico ortopédico completo incluyendo anestesia local y técnicas de imagen apropiadas para identificar la causa del dolor y naturaleza de las lesiones óseas.

Es recomendable que un cuidador de caballos experimentado observe al caballo las primeras cuatro horas después de la inyección debido al posible inicio de reacciones adversas.

El producto debería ser administrado con precaución en caballos con hipocalcemia. En este caso, es aconsejable reducir la velocidad de inyección. Como el riesgo de la aparición de reacciones adversas puede aumentar en estos animales, éstos deberían ser particularmente vigilados.

Debido al efecto poco severo de hipocalcemia, el producto debería ser administrado con precaución en caballos con desórdenes de la función cardíaca. En este caso, es aconsejable disminuir la velocidad de inyección.

Precauciones especiales que deberá adoptar la persona que administre el medicamento a los animales

- Evitar el contacto con piel y ojos.
- Usar guantes adecuados cuando esté preparando la solución para inyectar
- Lavarse las manos después de su uso
- En caso de inyectarse uno mismo, consulte al médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta del envase

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Las principales reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con ácido tiludrónico son síntomas de cólico (expresados como ausencia de apetito, molestias abdominales, escarbar en el suelo, inquietud y golpeo con la pata), temblor muscular y sudoración.

Estas reacciones adversas fueron observadas en menos del 5% de los caballos tratados con el esquema terapéutico recomendado y podrían estar relacionadas con un efecto hipocalcémico poco severo.

Los síntomas de cólico aparecen a las pocas horas del tratamiento, son suaves y transitorios y generalmente remiten espontáneamente sin requerir ningún tratamiento específico. En caso de que los síntomas persistan, deberían administrarse los tratamientos convencionales. Las interacciones con estos tratamientos no han sido valoradas.

El temblor muscular puede solucionarse mediante la administración de gluconato cálcico ó alguna otra solución de calcio.

Puede producirse flebitis en menos del 9% de los caballos debido a reacciones locales en el lugar de la inyección. Esto se observa principalmente a partir de la 5ª inyección.

Excitación, hipertonía de la cola y salivación son otras posibles reacciones adversas.

Puede aparecer fatiga después de la inyección, a veces expresada por estar el animal recostado. Esta reacción adversa podría estar relacionada con un efecto poco severo de hipocalcemia. Comprobar que el caballo pueda estar tumbado en un área confortable no restringida.

En raras ocasiones (menos de 1 entre 10.000 caballos) se han reportado reacciones de tipo anafiláctico, incluyendo el shock, en los animales

4.7 Utilización durante la gestación y la lactancia

Los estudios llevados a cabo en animales de laboratorio (ratones, ratas, conejos) no evidencian ningún efecto embriotóxico, fetotóxico o teratogénico ni ningún efecto en el desarrollo peri- o post-natal. Especialmente, no se ha observado ninguna reacción adversa en el esqueleto. La seguridad del producto no ha sido estudiada en yeguas gestantes o lactantes. No está recomendado el uso del producto en yeguas gestantes o en lactación.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No administrar conjuntamente por vía intravenosa la solución reconstituida del producto con soluciones basadas en iones de metales divalentes como Ca^{2+} o Mg^{2+} ; una solución de ácido tiludrónico podría formar complejos con estos iones.

Con respecto a otros productos medicinales, no hay datos disponibles.

4.9 Posología y forma de administración

0.1 mg de ácido tiludrónico por kg de peso vivo y por día durante 10 días por vía intravenosa lenta, equivalentes a 1 ml por cada 50 kg de peso vivo y por día de solución reconstituida conteniendo 5 mg/ml de ácido tiludrónico.

La solución reconstituida es obtenida mediante la adición en condiciones asépticas del solvente al polvo y la agitación suave de la mezcla.

- El producto debería ser administrado entre 20 ó 30 segundos para 10 ml
- El lado del punto de inyección debe ser alternado cada día
- El producto debe ser usado inmediatamente y no debe almacenarse después de la reconstitución.
- No exceder las dosis recomendadas.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de emergencia, antídotos), si procede

A 3 veces la dosis recomendada, se observa un incremento de las reacciones adversas, en particular síntomas de cólico y temblor muscular.

Los síntomas de cólico aparecidos en las horas siguientes al tratamiento, son suaves y transitorios y generalmente se resuelven espontáneamente sin requerir tratamiento específico. En los casos donde persistan estos síntomas deberían administrarse tratamientos convencionales.

Los temblores musculares pueden solucionarse mediante la administración de gluconato cálcico o alguna otra solución cálcica.

4.11 Tiempo de espera

Carne : cero días

No está permitido el uso en animales en lactación productores de leche para consumo humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El Ácido tiludrónico es un principio activo que pertenece a la clase terapéutica de los bifosfonatos (ATCvet: QM05BA) cuya principal propiedad farmacológica es la inhibición de la resorción ósea.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Los efectos farmacodinámicos del tiludronato han sido principalmente investigados *in vitro* y en animales de laboratorio.

El Ácido tiludrónico ejerce su acción inhibitoria de la resorción ósea mediante el bloqueo de algunas de las vías metabólicas de los osteoclastos (producción de metabolitos citotóxicos no-hidrolizables análogos del ATP, inhibición de la organización del citoesqueleto requerida para la activación de los osteoclastos, inhibición de las bombas de protones osteoclasticas).

Puesto que la resorción y la formación ósea son dos procesos asociados responsables de la remodelación ósea, el control de la resorción ósea por el tiludronato es seguido por un control en la formación ósea. En consecuencia, el tiludronato ayuda en la regulación del remodelado óseo en diversas situaciones donde hay una resorción ósea excesiva (p.ej. aumento de la actividad de los osteoclastos). En animales de laboratorio este efecto regulador no está acompañado de efectos negativos en la formación y mineralización del hueso en las dosis terapéuticas recomendadas.

Datos farmacodinámicos en caballos sin cojera muestran que, después de la administración IV a la dosis de 1 mg/kg, el tiludronato produce inmediatamente efectos inhibitorios en la resorción ósea, tal como evidencia el brusco descenso de un marcador sérico de la resorción ósea 24 horas después de la administración. En otro estudio 4 meses después del tratamiento, el tiludronato previene el incremento de la porosidad ósea consecuencia de una actividad física reducida.

La osteolisis es un proceso doloroso. En el caballo, el esparaván óseo y el síndrome navicular son 2 circunstancias donde las lesiones osteolíticas se desarrollan en huesos, procesos que contribuyen a los síntomas clínicos.

También se ha observado que el Ácido tiludrónico presenta propiedades anti-artríticas en un modelo de poliartritis en la rata. Estudios *In vitro* han evidenciado efectos inhibidores en la secreción de enzimas que degradan la matriz cartilaginosa producidos por los condrocitos y las células sinoviales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético del ácido tiludrónico (como sal disódica) tras la administración intravenosa a caballos a la dosis de 0.1 mg/kg/día se caracteriza por:

- Un rápido descenso de las concentraciones plasmáticas durante las primeras 24 horas tras cada inyección. Durante los 10 días de tratamiento con dosis diarias de 0,1 mg/kg por vía intravenosa, C_{max} está sobre los 0,9 mg/L, el $t_{1/2}$ es corto (sobre 4,5 horas) y la eliminación total es de 0,040 a 0,050 L/h/kg. No hay acumulación de tiludronato en plasma durante las administraciones repetidas.
- Un grado de unión a proteínas plasmáticas del 80% - 85%.
- Una rápida y extensa distribución en el hueso, compartimento de almacenamiento donde el ácido tiludrónico se une preferentemente a los puntos activos de remodelado mediante

la unión a los cristales de hidroxapatita. Tras un tratamiento con inyecciones únicas diarias durante 10 días, la cantidad unida corresponde del 30 al 50% de la dosis total administrada. La distribución en el hueso no es uniforme; el grado de unión es superior en el hueso trabecular que en el hueso cortical.

- Una escasa distribución al resto de tejidos del organismo.
- Ausencia de biotransformación.
- Una eliminación principalmente por la orina, en forma inalterada. Tras una única inyección, la dosis excretada por la orina durante un periodo de 96 horas corresponde del 25 al 50 % de la dosis inyectada. La dosis excretada por heces es inferior al 1% de la dosis inyectada.

5.3 Propiedades medioambientales

No relevantes

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Manitol
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

No mezclar la solución reconstituida con soluciones con iones metálicos bivalentes como Ca^{2+} o Mg^{2+} ; la solución de ácido tiludrónico podría formar complejos con estos iones.

6.3 Periodo de validez

3 años

Para ser usado inmediatamente después de la reconstitución, cualquier resto de producto debe ser desechado.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conserve el envase en el estuche externo

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Naturaleza del acondicionado primario

- . Vial de vidrio tipo II,
- . Tapón de clorobutilo,
- . Cápsula de aluminio.

Tamaños del envase

- . Caja con un vial con 50 mg de ácido tiludrónico y un vial con 10 ml de disolvente
- . Caja con cinco viales con 50 mg de ácido tiludrónico y cinco viales con 10 ml de disolvente.
- . Caja con diez viales con 50 mg de ácido tiludrónico y diez viales con 10 ml de disolvente



6.6 Precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento no utilizado y/o los envases, si procede

Los envases usados y cualquier resto de contenido deberán ser eliminados de acuerdo con las reglamentaciones en vigor relativas a la disposición de los residuos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CEVA SALUD ANIMAL, S.A.
C/ Carabela La Niña, 12 5ª planta
08017 BARCELONA

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1500 ESP

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

28 de mayo de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10 de marzo de 2009

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.
Administración exclusiva por el veterinario