

Приложение I

Списък на имената, фармацевтичната форма, концентрацията на ветеринарномедицинския продукт, видовете животни, за които е предназначен, начин/начини на приложение, притежател на лиценз за употреба в държавите-членки

Държава-членка	Заявител или притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование на ВМП	Фармацевтична форма	Концен-трация	Видове животни, за които е предназначен	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза	Карентен срок
Обединеното кралство	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg лиофилизат за инфузионен разтвор	Леофилизат за инфузионен разтвор	500 mg	Коне	Еднократно (лечението може да бъде повторено по съвет на ветеринарния лекар) Интравенозно приложение	1 mg/kg телесно тегло (5 ml разтвор на 100 kg)	Нула дни Не се разрешава за употреба при лактиращи животни, чието мляко е предназначено за човешка консумация.
Германия	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg лиофилизат за инфузионен разтвор	Леофилизат за инфузионен разтвор	500 mg	Коне	Еднократно (лечението може да бъде повторено по съвет на ветеринарния лекар) Интравенозно приложение	1 mg/kg телесно тегло (5 ml разтвор на 100 kg)	Нула дни Не се разрешава за употреба при лактиращи животни, чието мляко е предназначено за човешка консумация.

Приложение II

**Научни заключения и основания за спиране или отказ
за издаване на лиценз за употреба**

Общо резюме на научната оценка за TILDREN 500 mg лиофилизат за инфузионен разтвор

1. Въведение

TILDREN 500 mg, лиофилизат за инфузионен разтвор (тилудронова киселина), е продукт, показан в помощ на лечението на клиничните симптоми на куцота, свързана с хронично възпаление на ставите, в комбинация с контролиран режим на упражнения при коне на възраст над 3 години.

Несъгласието сред държавите-членки относно ефикасността на продукта остава неизяснено. Според Белгия и Швеция, клиничните изпитвания, проведени с препоръчителната дозировка, не доказват статистически значим ефект от продукта. Поради това Белгия и Швеция приемат, че съотношението полза/риск е отрицателно за Tildren, тъй като ефикасността на продукта не е доказана в достатъчна степен.

CVMP е помолен да оцени дали ефикасността на Tildren е доказана и да направи заключение относно съотношението полза/риск.

2. Оценка на ефикасността на Tildren

Хроничното възпаление на ставите е дегенеративно ставно заболяване, характеризиращо се с костно ремоделиране, разрушаване на ставния хрущял и образуване на остеофити. Подобни лезии в скакателната става са отговорни за различни степени на куцота, често без симптоми в началото, водещи до пълна анкилоза на засегнатите стави в по-късните етапи на заболяването. Обикновено конете, засегнати от това заболяване, имат влошени показатели.

Тилудронат принадлежи към семейството на бисфосфонатите. Главната му цел е зрелият остеокласт, клетката, отговорна за костната резорбция. Тилудронат се включва в костния матрикс и остеокластите, където повлиява анденозин трифосфат зависимите вътреклетъчни ензими, които водят до апоптоза. Ефектът, произлизащ от потискане на остеокластите, е потискане на костната резорбция. Тъй като костната резорбция и костният синтез са два свързани процеса, отговорни за запазване на механичните свойства на костта, потискането на резорбцията води до забавяне на костния синтез и съответно до забавяне на костното ремоделиране. Чрез потискане на костната резорбция, тилудронат действа като регулатор на костния метаболизъм при засилена резорбция. Приема се, че тилудронат намалява болката, тъй като костните заболявания с повишена остеокластна костна резорбция често са свързани с болка. Освен това тилудронат потиска ензимната секреция от хондроцитите или синовиалните клетки. Тези ензими са отговорни за разграждането на ставния хрущял. Тилудронат има противовъзпалителни и антиартритни свойства чрез въздействие върху макрофагите.

Проведени са две клинични изпитвания в полеви условия. Първото клинично проучване е проведено в съответствие с изискванията за добрите клинични практики за оценка на ефикасността и поносимостта на тилудроновата киселина при лечение на 3 клинични състояния, включително хронично възпаление на ставите, и за сравнение на два дозови режима спрямо лечение с плацебо (само носителя). Въпреки това, в оценката на това становище са включени само коне с хронично възпаление на ставите, лекувани с 0,1 mg/kg/ден в продължение на 10 дни.

Второто клинично проучване е проведено в съответствие с изискванията за добрите клинични практики за оценка на ефикасността и безопасността на тилудроновата киселина, прилагана

като еднократна инфузия, в доза от 1 mg/kg телесно тегло, за лечение на хронично възпаление на ставите при коне.

При първото проучване са избрани критерии за оценка на ефикасността, включително точкова оценка на куцотата, повлияване от лечението, влияние на болката върху палпацията или движението на крайника, реагиране на теста със сгъване и ниво на активност. Освен това, допълнителен анализ оценява процента коне с никаква или минимална куцота и процента коне с нормално ниво на активност.

Куцането намалява както в лекуваната, така и в групата, приемаща плацебо, но няма статистически значима разлика между групите.

При второто проучване се оценява ефикасността според точковата оценка на куцотата, нивото на упражнения, оценено според вида животни, и комбинацията от промени в точковата оценка на куцотата и нивото на упражнения. Данните показват ефект от лечението на куцотата, докато ролята на упражненията във връзка с лечението се приема за неизяснена. Значителното подобрение в плацебо групата е неочаквано и може да е резултат от едновременно лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и специфична програма за упражнения.

От друга страна, лечението с Tildren е свързано с коремни нарушения. Въпреки това, анализът на Периодичния доклад за актуализиране на данните за безопасността показва, че броят на сериозните нежелани реакции е малък и CVMP заключава, че няма значими проблеми, свързани с безопасността на продукта.

Към притежателя на лиценза за употреба са отправени някои допълнителни въпроси относно дозирането, разясняване на статистическите анализи, едновременното лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и влиянието на упражненията.

Относно дозирането, притежателят на лиценза за употреба отговаря, че не съществува модел при конете, който да наподобява хронично възпаление на ставите и дозата е екстраполирана от модел на костна резорбция при плъхове с използване на алометрична екстраполация. Те смятат, че избраната доза води до концентрации в костите, в интервал, при който потискат костната резорбция в *in vitro* системи, и че използваното фармакокинетично / фармакодинамично моделиране е достатъчно, за да се изведе фармакологично активна доза с използване на маркер за костна резорбция. Дозата от 1 mg/kg е избрана като доза, водеща до приблизително 75 % потискане на костната резорбция.

По отношение на едновременното лечение с нестероидни противовъзпалителни средства, притежателят на лиценза за употреба заключава, че няма статистически разлики между лекуваните и групите, получаващи плацебо, провели лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и съответно това лечение не е включено в статистическия анализ.

Относно влиянието на упражненията, притежателят на лиценза за употреба заключава, че разликите в упражненията са ограничени, за да се избегне повлияване на обективната оценка на ефекта от лечението с Tildren.

Въпреки това, CVMP заключава, че аргументите, представени от притежателя на лиценза за употреба, не са достатъчни, за да се докаже ефикасност предвид представените данни и останалите неразрешени въпроси относно влиянието на различните програми за упражнения и едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства.

Основания за отказ за издаване на лиценз за употреба

Смята се, че има значителни недостатъци в предоставените от притежателя на лиценз за употреба данни в подкрепа на ефикасността на продукта.

Вследствие на това, в условията на липса на доказана полза на този компонент, анализът на съотношението полза/риск за продукта е отрицателен и представлява неприемливо висок риск за човешкото здраве или здравето на животните, или за околната среда.

Условия за отмяна на спирането

Ефикасността на Tildren за лечение на хронично възпаление на ставите при коне трябва да бъде доказана чрез предоставяне на подходящи полеви данни, доказващи категорично, че приложението на продукта в подходяща доза води до специфична полза, която не е свързана с едновременно приложение на нестероидни противовъзпалителни средства или различни програми за упражнения.