

Anexo I

Relación de los nombres, formas farmacéuticas y dosis de los medicamentos veterinarios, y de las especies animales, vías de administración y titulares de la autorización de comercialización en los estados miembros

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada	Tiempo de espera
Reino Unido	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Liofilizado para solución para perfusión	500 mg	Equinos	Una vez (el tratamiento puede repetirse si lo recomienda el veterinario) Vía intravenosa	1 mg/kg de peso corporal (5 ml de solución reconstituida por 100 kg)	Cero días No permitido para uso en animales lactantes productores de leche para consumo humano.
Alemania	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Liofilizado para solución para perfusión	500 mg	Equinos	Una vez (el tratamiento puede repetirse si lo recomienda el veterinario) Vía intravenosa	1 mg/kg de peso corporal (5 ml de solución reconstituida por 100 kg)	Cero días No permitido para uso en animales lactantes productores de leche para consumo humano.

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la suspensión o la denegación de la concesión de la autorización de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de TILDREN 500 mg liofilizado para solución para perfusión

1. Introducción

TILDREN 500 mg, liofilizado para solución para perfusión (ácido tiludrónico) es un producto indicado como ayuda en el tratamiento de los signos clínicos de la cojera asociada al esparaván óseo en combinación con un programa de ejercicio controlado en equinos mayores de 3 años.

No se pudo resolver una discrepancia entre los Estados miembros relativa a la eficacia del producto. En opinión de Bélgica y de Suecia, el ensayo clínico realizado con la posología recomendada no demostró un efecto estadísticamente significativo del producto. En consecuencia, ambos Estados miembros consideraban que la relación entre beneficio y riesgo era negativa para Tildren, puesto que la eficacia del producto no había quedado suficientemente demostrada.

Se pidió al CVMP que valorara si la eficacia de Tildren se había demostrado y que emitiera un dictamen sobre la relación entre beneficio y riesgo.

2. Evaluación de la eficacia de Tildren

El esparaván óseo es una artropatía degenerativa, caracterizada por alteraciones en la remodelación ósea, destrucción del cartílago articular y formación de osteofitos marginales. Estas lesiones en la articulación del corvejón son responsables de distintos grados de cojera que, en muchos casos, aparece de forma gradual y produce una anquilosis completa de las articulaciones afectadas en las últimas fases de la enfermedad. Los equinos afectados por esta enfermedad presentan con frecuencia una limitación de la actividad.

El tiludronato pertenece a la familia de los bisfosfonatos. Su principal objetivo celular es el osteoclasto maduro, la célula responsable de la resorción ósea. El tiludronato se incorpora a la matriz ósea y a los osteoclastos, donde afecta a las enzimas intracelulares dependientes del ATP que inducen la apoptosis celular. El efecto resultante de la inhibición de los osteoclastos es la inhibición de la resorción ósea. Como la resorción y la formación de hueso son dos procesos asociados responsables de la integridad de las propiedades mecánicas del hueso, la inhibición de la resorción ralentiza de forma secundaria la formación de hueso y, en consecuencia, la remodelación ósea. Al inhibir la resorción ósea, el tiludronato actúa como regulador del metabolismo óseo en una situación de extensa resorción ósea. El tiludronato está indicado para aliviar el dolor, ya que los trastornos óseos con una mayor resorción ósea osteoclástica suelen ir acompañados de dolor. Además, el tiludronato inhibe la secreción enzimática de los condrocitos o las células sinoviales. Estas enzimas son responsables de la degradación de la matriz del cartílago articular. El tiludronato tiene propiedades antiinflamatorias y antiartríticas al actuar sobre los macrófagos.

Se realizaron dos ensayos clínicos en condiciones de campo. El primero de ellos se llevó a cabo de conformidad con las buenas prácticas clínicas para evaluar la eficacia y la tolerancia del ácido tiludrónico en el tratamiento de 3 cuadros clínicos con esparaván óseo y para comparar dos pautas posológicas con un placebo (excipiente sólo). Ahora bien, en la evaluación realizada para este dictamen se incluyeron sólo los caballos con esparaván óseo que recibieron tratamiento con 0,1 mg/kg al día durante 10 días.

El segundo estudio clínico se realizó de conformidad con las buenas prácticas clínicas para evaluar la eficacia y la seguridad del ácido tiludrónico administrado mediante una única perfusión en una dosis de 1 mg/kg de peso corporal para el tratamiento del esparaván óseo en equinos.

En el primer estudio se aplicaron como criterios para evaluar la eficacia la puntuación de la cojera, la respuesta al tratamiento, el efecto del dolor a la palpación o movilización de la extremidad, la respuesta a la prueba de flexión y el nivel de actividad. Además, en un análisis complementario se determinó el porcentaje de caballos sin cojera o con una cojera mínima y el porcentaje de caballos con un nivel normal de actividad.

La cojera mejoró tanto en el grupo que recibió tratamiento como en el que recibió placebo, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En el segundo estudio, la eficacia se evaluó aplicando como criterios la puntuación de la cojera, el nivel de ejercicio, evaluado en función del tipo de animal, y la combinación de variaciones en la puntuación de la cojera y el nivel de ejercicio. Los datos indican que el tratamiento tiene un efecto en la cojera, mientras que el efecto del ejercicio en relación con el tratamiento no se considera demostrado. La importante mejoría observada en el grupo de placebo fue inesperada y podría haberse visto influida por el tratamiento concomitante con AINE y el programa de ejercicio específico.

Por otra parte, el tratamiento con Tildren se ha asociado a trastornos abdominales. No obstante, el análisis del Informe Periódico de Seguridad indicó que el número de reacciones adversas graves era pequeño y el CVMP llegó a la conclusión de que no existía ningún motivo importante de preocupación con relación a la seguridad del producto.

Se plantearon algunas preguntas adicionales al titular de la autorización de comercialización (TAC) sobre la posología, los análisis estadísticos, el tratamiento concomitante con AINE y la influencia del ejercicio.

En cuanto a la posología, el TAC respondió que no existe ningún modelo en equinos que simule el esparaván óseo y que la dosis se calculó a partir de un modelo de resorción ósea en ratas realizando una extrapolación alométrica. Según explicó, la dosis elegida había conseguido concentraciones en el hueso que estaban dentro de los valores que se sabe que inhiben la resorción ósea en sistemas *in vitro* y el modelo de FC/FD utilizado era adecuado para calcular una dosis farmacológicamente activa utilizando un marcador de la resorción ósea. Se eligió la dosis de 1 mg/kg por ser la que produce aproximadamente un 75% de inhibición de la resorción ósea.

En relación con el tratamiento concomitante con AINE, el TAC llegó a la conclusión de que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los caballos que recibieron AINE en el grupo tratado y el grupo placebo, razón por la cual este tratamiento no se había incluido en el análisis estadístico.

En cuanto a la influencia del ejercicio, el TAC concluyó que se había controlado la variación en el ejercicio para evitar un posible efecto en la evaluación objetiva del efecto del tratamiento con Tildren.

No obstante, el CVMP llegó a la conclusión de que los argumentos presentados por el TAC no eran suficientes para demostrar la eficacia con los datos presentados y que quedaban pendientes algunas cuestiones relacionadas con la influencia de los programas de ejercicio variables y el uso concomitante de AINE.

Motivos de la denegación de la concesión de autorización de comercialización

Se considera que existen deficiencias importantes en los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización para justificar la eficacia del producto.

En consecuencia, al no haberse demostrado ningún efecto beneficioso de este componente, el análisis de la relación entre beneficio y riesgo del producto es negativo, por lo que éste supone un riesgo grave e inaceptable para la salud humana y animal, o para el medio ambiente.

Condición para levantar la suspensión

La eficacia de Tildren para el tratamiento del esparaván óseo en equinos debe demostrarse con la presentación de datos de campo adecuados que demuestren claramente que la administración del producto en una dosis adecuada ejerce un efecto beneficioso concreto no relacionado con el uso concomitante de AINE ni con programas de ejercicio específicos para equinos.