

## **I Lisa**

**Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides**

| <b>Liikmesriik</b> | <b>Müügiloa taotleja või hoidja</b> | <b>Ravimi väljamõeldud nimetus</b>                | <b>Ravimvorm</b>                   | <b>Tugevus</b> | <b>Loomaliik</b> | <b>Manustamise sagedus ja viis</b>                                                 | <b>Soovituslik annus</b>                                             | <b>Keeluajad</b>                                                                                    |
|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ühendkuningriik    | CEVA Animal Health Limited          | Tildren 500 mg lüofilisaat infusioonilahuse jaoks | Lüofilisaat infusioonilahuse jaoks | 500 mg         | Hobused          | Ühekordne (ravi võib veterinaararsti nõuandel korrata)<br>Intravenoosne kasutamine | 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta (5 ml taastatud lahust 100 kg kohta) | Null päeva<br>Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel loomadel, kelle piim on mõeldud inimtarbimiseks |
| Saksamaa           | CEVA Animal Health Limited          | Tildren 500 mg lüofilisaat infusioonilahuse jaoks | Lüofilisaat infusioonilahuse jaoks | 500 mg         | Hobused          | Ühekordne (ravi võib veterinaararsti nõuandel korrata)<br>Intravenoosne kasutamine | 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta (5 ml taastatud lahust 100 kg kohta) | Null päeva<br>Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel loomadel, kelle piim on mõeldud inimtarbimiseks |

## **II Lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügiloa peatamise või müügiloa andmisest keeldumise alused**

# **Infusioonilahuse jaoks mõeldud TILDREN 500 mg lüofilisaadi teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

## **1. Sissejuhatus**

TILDREN 500 mg lüofilisaat infusioonilahuse jaoks (tiludroonhape) on toode, mis on näidustatud kasutamiseks üle kolme aasta vanustel hobustel abivahendina pätkaga seotud lonkamise kliiniliste tunnuste ravis koos kindla harjutusrežiimiga.

Liikmesriigid ei jõudnud toote efektiivsuse suhtes ühisele arvamusele. Vastavalt Belgia ja Rootsi seisukohale ei näidanud soovitusliku annustamisrežiimi alusel tehtud kliiniline uuring toote statistiliselt olulist mõju. Seetõttu leidsid Belgia ja Rootsi, et kuna toote efektiivsust pole piisavalt tõendatud, ei ole Tildreni kasulikkus suurem kui sellega kaasnevad riskid.

Veterinaarravimite komiteel paluti hinnata, kas Tildreni efektiivsust on piisavalt tõendatud, ning teha järeldused toote kasulikkuse ja riski suhte kohta.

## **2. Tildreni efektiivsuse hindamine**

Pätk on degeneratiivne liigesehaigus, mida iseloomustavad muudatused luu ümberkujundamises, liigesekõhre hävimine ja marginaalsete osteofüütide teke. Need kahjustused kannaliigeses põhjustavad erineva raskusastmega lonkamist, mis algab sageli märkamatu, ning viivad haiguse hilisemates staadiumides haigete liigeste täieliku anküloosini. Haigust põdevate hobuste suutlikkus on tavaliselt vähenenud.

Tiludronaat kuulub bifosfonaatide rühma. Selle peamine rakuline sihtmärk on küps osteoklast – luu resorptsiooni eest vastutav rakk. Tiludronaat inkorporeeritakse luumaatriksisse ja osteoklastidesse, kus see mõjutab ATP-sõltuvaid rakusiseseid ensüüme, põhjustades apoptoosi. Osteoklastide inhibeerimise tulemusena pärsitakse luu resorptsiooni. Et luu resorptsioon ja luu moodustumine on kaks teineteisega seotud protsessi, millest sõltub luu mehaaniliste omaduste ühtsus, toob resorptsiooni pärssimine sekundaarselt kaasa luu moodustumise aeglustumise ja sellest tulenevalt luu ümberkujundamise aeglustumise. Luu resorptsiooni pärssimise kaudu reguleerib tiludronaat luu metabolismi olukorras, kus toimub ulatuslik luu resorptsioon. Arvatakse, et tiludronaat vähendab valu, kuivõrd luu osteoklastset resorptsiooni põhjustavate luuhaigustega kaasneb sageli valu. Peale selle inhibeerib tiludronaat kõhrerakkude ehk kondrotsüütide abil ensüümide sekretsiooni. Need ensüümid põhjustavad liigesekõhre matriksi degradeerumist. Et tiludronaat mõjutab makrofaage, on sellel põletikuvastane ja artriidivastane toime.

Tehti kaks kliinilist uuringut välitingimustes. Neist esimene tehti kooskõlas hea kliinilise tavaga selleks, et hinnata tiludroonhappe efektiivsust ja talutavust kolme kliinilise haigusseisundi, sealhulgas pätka ravis ning võrrelda kahte annustamisrežiimi platseebo (üksnes ravimikandja) manustamisega. Käesoleva arvamuse jaoks tehtud hindamisse kaasati siiski vaid need hobused, kellel oli pätk ja kellele manustati 10 päeva vältel 0,1 mg ravimit kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas.

Teine kliiniline uuring tehti kooskõlas hea kliinilise tavaga selleks, et hinnata tiludroonhappe efektiivsust ja ohutust hobustel esineva pätka ravis ravimi manustamisel ühekordse infusioonina annuses 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Esimeses uuringus kasutati efektiivsuse hindamiseks mitut kriteeriumi, sealhulgas lonkamise tugevust, ravivastust, valu mõju jäseme palpeerimisele või mobiliseerimisele, painutuskatse

vastust ja aktiivsuse taset. Peale selle hinnati lisaanalüüsi käigus üldse mitte või minimaalselt lonkavate hobuste osakaalu ja tavapärase aktiivsustasemega hobuste osakaalu.

Lonkamine vähenes nii ravirühmas kui ka platseeborühmas, kuid rühmadevaheline statistiliselt oluline erinevus puudus.

Teises uuringus olid efektiivsuse näitajad lonkamise tugevus ja harjutamise tase, mida vaadeldi lähtuvalt loomade tüübist ning lonkamise tugevuse ja harjutamise taseme muutuse kombinatsioonist. Uuringu andmed näitavad, et ravi avaldab lonkamisele mõju, samas kui harjutuste roll seoses raviga jääb ebaselgeks. Näitajate märkimisväärne paranemine platseeborühmas oli ootamatu ning seda võisid mõjutada samaaegselt kasutatavad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja individuaalsed harjutusprogrammid.

Teisalt on Tildrenil põhinevat ravi seostatud kõhuhaigustega. Sellele vaatamata näitas perioodiliselt uuendatava ohutusaruande analüüs, et tõsiste kõrvalnähtude arv oli väike ning veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et toote ohutuses ei ole suuremaid kahtlusi.

Müügiloa hoidjale esitati mitu lisaküsimust, mis käsitlesid annustamist, selgitusi statistiliste analüüside kohta, samaaegset ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ja harjutuste mõju.

Annustamise kohta vastas müügiloa hoidja, et pätka jäljendamiseks hobustel ei ole ühtki mudelit ning kasutatud annuse väärtus saadi rottide luuresorptsiooni mudeli allomeetrilise ekstrapoleerimise teel. Müügiloa hoidja oli seisukohal, et valitud annuse korral saavutatud ravimi kontsentratsioon luus jääb sellisesse kontsentratsioonide vahemikku, mille korral on näidatud luu resorptsiooni pärssimist in vitro süsteemides, ning et kasutatud farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine oli piisav farmakoloogiliselt toimiva annuse leidmiseks, kasutades luu resorptsiooni markerit. Annus 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta valiti seetõttu, et sellega pärsiti luu resorptsiooni umbes 75% ulatuses.

Mittesteroidsetel põletikuvastastel ravimitel põhineva samaaegse ravi osas järeldas müügiloa hoidja, et mittesteroidsetel põletikuvastastel ravimitel põhinevat ravi saanud ravirühma ja platseeborühma vahel puudusid statistilised erinevused ning seetõttu ei kaasatud seda ravi statistilisse analüüsi.

Harjutuste mõju osas jõudis müügiloa hoidja järeldusele, et harjutuste varieerumine oli kontrolli all, et vältida mis tahes mõju Tildrenil põhineva ravi efektiivsuse objektiivsele hindamisele.

Veterinaarravimite komitee otsustas esitatud andmete alusel siiski, et müügiloa hoidja esitatud argumendid ei olnud efektiivsuse tõendamiseks piisavad ning väljendas jätkuvalt kahtlusi varieeruvate harjutusprogrammide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegse kasutamise mõju suhtes.

## **Müügiloa andmisest keeldumise põhjendused**

Leiti, et andmetes, mille müügiloa hoidja esitas toote efektiivsuse toetuseks, esineb olulisi puudujääke.

Sellest tulenevalt oldi seisukohal, et kuna kõnealuse komponendi kasulikkust ei ole tõendatud, on toote riski ja kasulikkuse analüüsi tulemus negatiivne ja toode seab inim- või loomade tervise või keskkonna vastuvõetamatult tõsise riski olukorda.

## **Müügihoa peatamise lõpetamise tingimused**

Tildreni efektiivsuse tõendamiseks hobustel esineva pätka ravis tuleks esitada asjakohased väliuuringute andmed, mis näitavad selgelt, et toote manustamisega piisavas annuses kaasneb konkreetne kasu, mis ei ole seotud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ega hobuste individuaalsete harjutusprogrammide samaaegse kasutamisega.