

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsen- valtio	Myyntiluvan hakija tai haltija	Kauppa- nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlaji	Annostus ja antotapa	Suositteltu annos	Varoaika
Yhdistynyt kuningas- kunta	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Lyofilisaatti infuusioliuosta varten	500 mg	Hevonen	Kerran (hoito voidaan toistaa eläinlääkärin määräyksestä) Laskimoon	1 mg painokiloa kohden (5 ml käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta 100 kg:aa kohden)	0 vrk Ei saa käyttää tammoilla, jotka tuottavat maitoa ihmisravinnoksi
Saksa	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Lyofilisaatti infuusioliuosta varten	500 mg	Hevonen	Kerran (hoito voidaan toistaa eläinlääkärin määräyksestä) Laskimoon	1 mg painokiloa kohden (5 ml käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta 100 kg:aa kohden)	0 vrk Ei saa käyttää tammoilla, jotka tuottavat maitoa ihmisravinnoksi

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myyntiluvan peruuttamisen tai epäämisen perusteet

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä TILDREN 500 mg, lyofilisaatti infuusioliuosta varten

1. Johdanto

TILDREN 500 mg lyofilisaatti infuusioliuosta varten (tiludronihappo) on valmiste, joka on tarkoitettu apukeinoksi kinnerpattiin liittyvän ontumisen kliinisten oireiden hoidossa yhdessä valvotun liikuntaohjelman kanssa yli 3-vuotiailla hevosilla.

Jäsenvaltioiden erimielisyyttä valmisteen tehosta ei pystytty ratkaisemaan. Belgia ja Ruotsi katsoivat, että suositusannoksen mukaan tehty kliininen tutkimus ei osoittanut valmisteen vaikutuksen olevan tilastollisesti merkitsevä. Siksi Belgia ja Ruotsi katsoivat, että Tildrenin hyöty-riskisuhde on kielteinen, koska valmisteen tehosta ei ollut saatu riittävää näyttöä.

Eläinlääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan, oliko Tildrenin teho osoitettu, ja arvioimaan valmisteen hyöty-riskisuhde.

2. Tildrenin tehon arviointi

Kinnerpatti on rappeuttava nivelsairaus, jolle tunnusomaista ovat luuta muokkaavat muutokset, nivelruston tuhoutuminen ja marginaalinen osteofyytin muodostuminen. Tällaiset leesiot kinnernivelessä aiheuttavat vaikeusasteeltaan erilaista ontumista, joka usein alkaa salakavalasti ja aiheuttaa täydellisen niveljäykistymän sairastuneissa nivelissä taudin myöhemmissä vaiheissa. Tästä sairaudesta kärsivien hevosten suorituskyky yleensä heikkenee.

Tiludronaatti on bifosfonaatti. Sen pääasiallinen solukohde on kypsä luunsyöjäsolu, joka vastaa luun resorptiosta. Tiludronaatti sulautuu luumatriksiin ja luunsyöjäsoluihin, joissa se vaikuttaa ATP-riippuvaisiin solunsisäisiin entsyymeihin, mikä aiheuttaa apoptoosin. Luunsyöjäsolujen estämisestä seuraava vaikutus on luun resorption estyminen. Luun resorptio ja luun muodostuminen ovat kaksi toisiinsa liittyvää prosessia, jotka vastaavat luun mekaanisten ominaisuuksien eheydestä. Siksi resorption estyminen toissijaisesti hidastaa luun muodostumista ja muuttumista. Estämällä luun resorption tiludronaatti toimii luun aineenvaihdunnan säätelijänä tilanteessa, jossa luun resorptio on liiallista. Tiludronaatin katsotaan vähentävän kipua, koska luunsyöjäsolujen lisääntyneeseen luun resorptioon liittyy usein kipua. Lisäksi tiludronaatti estää kondrosyyttien tai synoviaalisolujen entsyymieritystä. Nämä entsyymit vastaavat nivelrustomatriksin hajoamisesta. Tiludronaatilla on tulehdusta ja niveltulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia, sillä se vaikuttaa makrofageissa.

Kaksi kliinistä tutkimusta toteutettiin kenttäolosuhteissa. Ensimmäisessä, hyvän kliinisen tutkimustavan mukaan toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin tiludronihapon tehoa ja toleranssia kolmen kliinisen sairauden hoidossa, kinnerpatti mukaan lukien, ja verrattiin kahta annosohjelmaa lumelääkkeeseen (vain kuljetin). Tätä lausuntoa varten arvioinnissa otettiin kuitenkin huomioon vain ne hevoset, joilla oli kinnerpatti ja jotka saivat hoitona 0,1 mg/kg vuorokaudessa 10 päivän ajan.

Toisessa, hyvän kliinisen tutkimustavan mukaan toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin tiludronihapon tehoa ja turvallisuutta kinnerpatin hoidossa hevosilla, kun se annettiin kertainfuusiona annoksella 1 mg painokiloa kohden.

Ensimmäisessä tutkimuksessa valittiin useita kriteereitä, joiden perusteella tehoa arvioitiin, mukaan luettuina ontumisaste, hoitovaste, kivun vaikutus palpatioon tai raajan liikkuvuuteen, vaste taivutuskokeeseen ja aktiivisuustaso. Lisäksi täydentävällä analyysillä arvioitiin niiden

hevosten prosenttiosuus, jotka eivät ontuneet lainkaan tai ontuivat hyvin vähän, ja niiden hevosten prosenttiosuus, joiden aktiivisuustaso oli normaali.

Ontuminen parani sekä hoitoa saaneessa ryhmässä että lumelääkeryhmässä, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Toisessa tutkimuksessa tehoa arvioitiin ontumisasteen, eläintyyppin mukaan arvioidun liikkumisasteen sekä ontumisasteen ja liikkumisasteen muutosten perusteella. Tiedot osoittavat hoidon vaikuttaneen ontumiseen, kun taas liikunnan merkitys hoidon yhteydessä katsottiin ratkaisemattomaksi. Lumelääkeryhmässä havaittu selvä paraneminen oli odottamatonta ja siihen saattoi vaikuttaa samanaikainen hoito tulehduskipulääkkeillä ja erityinen liikuntaohjelma.

Toisaalta Tildren-hoitoon on liitetty vatsavaivoja. Määräaikaisen turvallisuuskatsauksen analyysi osoitti kuitenkin, että vakavien haittavaikutusten määrä oli vähäinen, ja CVMP katsoi, ettei merkittäviä valmisteen turvallisuutta koskevia huolenaiheita ole.

Myyntiluvan haltijalle esitettiin useita lisäkysymyksiä annostuksesta, tilastanalyysien selventämisestä, samanaikaisesta tulehduskipulääkehoidosta ja liikunnan vaikutuksesta.

Annostuksen osalta myyntiluvan haltija vastasi, ettei hevosille ole olemassa kinnerpattia jäljittelevää mallia ja että annostus johdettiin rotilla käytetystä luun resorptiomallista allometrisen ekstrapoloinnin kautta. Myyntiluvan haltija katsoi, että valitun annoksen oli osoitettu tuottavan luussa pitoisuuksia, jotka ovat niillä pitoisuusalueilla, joiden on osoitettu estävän luun resorptiota in vitro -järjestelmissä, ja että käytetty farmakokinetiikka- ja farmakodynamiikkamalli oli riittävä farmakologisesti vaikuttavan annoksen johtamiseksi luun resorption markkeria käyttäen. Noin 75-prosenttisen luun resorption tuottavaksi annokseksi valittiin 1 mg/kg.

Samanaikaisen tulehduskipulääkehoidon osalta myyntiluvan haltija totesi, ettei hoitoa saaneen ryhmän ja tulehduskipulääkehoitoa saaneen ryhmän välillä ollut tilastollisia eroja, eikä tätä hoitoa ollut siksi liitetty tilastanalyysiin.

Liikunnan vaikutuksen osalta myyntiluvan haltija katsoi, että liikunnan vaihtelua oli valvottu, joten sen vaikutus Tildren-hoidon tehon objektiiviseen arviointiin voitiin välttää.

CVMP katsoi kuitenkin, että myyntiluvan haltijan esittämät perusteet eivät riittäneet tehon osoittamiseksi esitettyjen tietojen perusteella, ja selvittämättä jäivät huolenaiheet vaihtelevien liikuntaohjelmien sekä tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön vaikutuksesta.

Perusteet myyntiluvan epäämiselle

Myyntiluvan haltijan valmisteen tehon tueksi toimittamissa tiedoissa katsottiin olevan merkittäviä puutteita.

Koska siis tämän aineen hyötyä ei ollut osoitettu, valmisteen hyöty-riskianalyysi on kielteinen, minkä vuoksi se aiheuttaa ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle vakavan riskin, jota ei voida hyväksyä.

Myyntiluvan peruutuksen kumoamisen ehdot

Tildrenin teho kinnerpatin hoidossa hevosilla on osoitettava toimittamalla asianmukaiset tiedot kenttätutkimuksista, jotka osoittavat selvästi, että valmisteeseen antaminen riittävän suurena annoksena osoittaa selvän hyödyn, joka ei liity tulehduskipulääkkeiden samanaikaiseen käyttöön tai hevosen erityiseen liikuntaohjelmaan.