

I. Melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény megnevezése,
gyógyszerformája, hatáserőssége, állatfajok, alkalmazási
módok, a forgalomba hozatali engedély jogosultja listája a
tagállamokban**

Tagállam	Kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék törzskönyvezett neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Egyesült Királyság	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizátum oldatos infúzióhoz	Liofilizátum oldatos infúzióhoz	500 mg	Lovak	Egyszer (a kezelés az állatorvos javaslatára megismételhető) Intravénás alkalmazásra	1 mg/testtömeg-kilogramm (5 ml elkészített oldat 100 kg-onként)	Nulla nap A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.
Németország	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizátum oldatos infúzióhoz	Liofilizátum oldatos infúzióhoz	500 mg	Lovak	Egyszer (a kezelés az állatorvos javaslatára megismételhető) Intravénás alkalmazásra	1 mg/testtömeg-kilogramm (5 ml elkészített oldat 100 kg-onként)	Nulla nap A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.

II. Melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének vagy kiadása elutasításának indokolása

A TILDREN 500 mg liofilizátum oldatos injekcióhoz készítmény tudományos értékelésének átfogó összegzése

1. Bevezetés

A TILDREN 500 mg liofilizátum oldatos infúzióhoz készítmény (tiludronsav) a csontos csánkpókhhoz társuló sántaság klinikai tünetei kezelésének segítésére javallt 3 évesnél idősebb lovaknál, ellenőrzött terhelési programmal kombinációban.

A tagállamok között a készítmény hatásosságával kapcsolatban felmerült nézeteltérés nem oldódott meg. Belgium és Svédország véleménye szerint az ajánlott adaggal végzett klinikai vizsgálat nem igazolta a készítmény statisztikailag szignifikáns hatását. Belgium és Svédország ezért úgy ítélte meg, hogy a Tildren haszon/kockázat egyensúlya kedvezőtlen, mivel a készítmény hatásosságát nem igazolták kielégítően.

A CVMP-t felkérték, hogy értékelje, igazolást nyert-e a Tildren hatásossága, és nyilatkozzon a haszon/kockázat egyensúlyról.

2. A Tildren hatásosságának értékelése

A csontos csánkpók egy degeneratív ízületi betegség, amelyet a csont szerkezeti átalakulása, az ízületi porc károsodása és marginális csontkinövések képződése jellemez. A bokaízület ilyen elváltozásai felelősek a különböző mértékű sántaságért, amely gyakran rejtve alakul ki, és a betegség későbbi stádiumaiban az érintett ízületek teljes merevségéhez vezet. Az e betegségben szenvedő lovaknál gyakori a csökkent teljesítmény.

A tiludronát a bifoszfonátok családjába tartozik. Fő célsejtjei az érett oszteoklasztok, a csontfelszívódásért felelős sejtek. A tiludronát beépül a csont mátrixába és az oszteoklasztokba, ahol az ATP-függő sejten belüli enzimekre hat, sejthalált eredményezve. Az oszteoklasztok gátlásának hatásaként a csontfelszívódás gátlása jelentkezik. Mivel a csontfelszívódás és a csontképződés két összefüggő folyamat, amely a csont mechanikus tulajdonságainak egészéért felelős, a felszívódás gátlása másodlagosan a csontképződés lassulásához és következésképpen a csont szerkezeti átalakulásának lassulásához vezet. A csontfelszívódás gátlása révén a tiludronát a csontanyagcsere szabályozójaként működik akkor, ha kiterjedt csontfelszívódás zajlik. A tiludronátról azt tartják, hogy csökkenti a fájdalmat, mivel a fokozott oszteoklaszt-eredetű csontfelszívódással járó csontbetegségekhez gyakran társul fájdalom. A tiludronát ezenfelül gátolja a porcsejtek, illetve a szinoviális sejtek enzimkiválasztását. Ezek az enzimek felelősek az ízületi porc mátrixának károsodásáért. A tiludronát a makrofágokra gyakorolt hatása révén gyulladáscsökkentő és ízületi gyulladás elleni tulajdonságokkal bír.

Terepi körülmények között két klinikai vizsgálatot végeztek. Az első klinikai vizsgálat a helyes klinikai gyakorlattal (GCP) összhangban zajlott a tiludronsav hatásosságának és tolerálhatóságának értékelésére 3 klinikai állapot, köztük a csontos csánkpók kezelése terén, és célja két adagolási rendnek a placebót alkalmazó kezeléssel (csak vivőanyag) történő összehasonlítása volt. Az e véleményre vonatkozó értékelésben azonban kizárólag a csontos csánkpókban szenvedő és 10 napon át 0,1 mg/kg/nap adaggal kezelt lovak szerepelnek.

A második klinikai vizsgálatot a GCP-vel összhangban végezték az 1 mg/ttkg adagban, egyszeri infúzióban adott tiludronsav hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, lovaknál kialakult csontos csánkpók kezelése terén.

Az első vizsgálatban több kritériumot választottak a hatásosság értékelésére, köztük a sántaságot értékelő pontszámot, a kezelésre kialakuló választ, a fájdalomnak a végtag tapintására és mozgatására gyakorolt hatását, a hajlítási tesztre adott választ és az aktivitás szintjét. Ezenfelül kiegészítő elemzés értékelte a sántaságot egyáltalán nem vagy minimális mértékben mutató lovak százalékos arányát, valamint a normális szintű aktivitást mutató lovak arányát.

A sántaság mindkét kezelt csoportban és a placebocsoportban is javult, ám statisztikailag szignifikáns különbség nem volt a csoportok között.

A második vizsgálatban a hatásosságot a sántaságot értékelő pontszám és a terhelés szintje alapján ítélték meg, az állatok típusa, valamint a sántaság pontszámának és a terhelés szintjének kombinációja szerint értékelve. Az adatok igazolják a kezelés sántaságra gyakorolt hatását, míg a kezelés kapcsán a terhelés szerepét tisztázatlannak ítélték. A placebocsoportban tapasztalt kifejezett javulás váratlan volt, és ezt a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) végzett egyidejű kezelés és az egyedi terhelési program befolyásolhatta.

Másrészről viszont a Tildren-nel végzett kezeléshez hasi problémák társultak. Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés elemzése mindazonáltal azt mutatta, hogy a súlyos mellékhatások száma alacsony volt, és a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény biztonságosságával kapcsolatban nem merülnek fel komoly aggályok.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjához több további kérdést intéztek az adagolással, a statisztikai elemzések tisztázásával, az egyidejű NSAID-kezeléssel és a terhelés befolyásoló hatásával kapcsolatban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az adagolást illetően azt a választ adta, hogy lovaknál jelenleg nincs olyan modell, amely a csontos csánkpókot imitálja, és az adagot patkányokra vonatkozó csontfelszívódási modellből extrapolálták, allometrikus extrapoláció alkalmazásával. Úgy ítélték meg, hogy a kiválasztott adagról bebizonyosodott, hogy a csontban olyan koncentrációk kialakulását eredményezi, amelyek in vitro rendszerekben a csontfelszívódást igazoltan gátló koncentrációtartományba esnek, és az alkalmazott farmakokinetikai/farmakodinámiai modellezés megfelelő volt ahhoz, hogy abból egy csontfelszívódási marker alkalmazásával farmakológiai aktív adagot származtassanak. Az 1 mg/kg adagot választották olyan adagként, amely a csontfelszívódás körülbelül 75%-os gátlását eredményezi.

Az egyidejű NSAID-kezelést illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja arra a következtetésre jutott, hogy az NSAID-kezelést kapott, aktív szerrel és placebóval kezelt csoportokban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség, és ezért ezt a kezelést a statisztikai elemzésben nem szerepeltették.

A terhelés befolyásoló hatása tekintetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a következtetést vonta le, hogy a terhelésben mutatkozó különbségeket a Tildren-nel történő kezelés hatásának objektív értékelését érő esetleges befolyásoló hatás elkerülése érdekében kontrollálták.

A CVMP azonban azt a következtetést vonta le, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által ismertetett érvek a közölt adatokat figyelembe véve nem voltak megfelelőek a hatásosság alátámasztásához, és továbbra is aggályok állnak fenn az eltérő terhelési programok befolyásoló hatásával és az NSAID-k egyidejű alkalmazásával kapcsolatban.

A forgalomba hozatali engedély kiadása elutasításának indokolása

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a készítmény hatásosságának alátámasztására benyújtott adatokban jelentős hiányosságok mutatkoznak.

Következésképpen, mivel ennek az összetevőnek a haszna nem igazolt, a készítmény kockázat-hason elemzése negatív, ezért elfogadhatatlanul komoly kockázatot jelent az emberi vagy állati egészségre, illetve a környezetre.

A felfüggesztés feloldásának feltétele

A Tildren hatásosságát a lovak csontos csánkpókjának kezelése terén megfelelő terepi adatok ismertetésével kell igazolni, amelyek egyértelműen alátámasztják, hogy a készítmény megfelelő adagban végzett alkalmazása az NSAID-k egyidejű alkalmazásától vagy lovanként kialakított egyedi terhelési programoktól függetlenül meghatározott előnnyel jár.