

I Pielikums

**Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu,
dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, reģistrācijas apliecības
īpašnieku saraksts dalībvalstīs**

Dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs vai reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva	Ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā
Apvienotā Karaliste	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizāts infūziju šķīduma pagatavošanai	Liofilizāts infūziju šķīduma pagatavošanai	500 mg	Zirgi	Vienreiz (ārstēšanu var atkārtot pēc veterināra ieteikuma) Intravenozai lietošanai	1 mg/kg ķermeņa masas (5 ml pagatavotā šķīduma uz 100 kg)	Nulle dienas Nav atļauts lietot dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēka uzturā
Vācija	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizāts infūziju šķīduma pagatavošanai	Liofilizāts infūziju šķīduma pagatavošanai	500 mg	Zirgi	Vienreiz (ārstēšanu var atkārtot pēc veterināra ieteikuma) Intravenozai lietošanai	1 mg/kg ķermeņa masas (5 ml pagatavotā šķīduma uz 100 kg)	Nulle dienas Nav atļauts lietot dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēka uzturā

II Pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas
apliecības izsniegšanas apturēšanai vai atteikumam**

TILDREN 500 mg liofilizāta infūziju šķīduma pagatavošanai zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

TILDREN 500 mg, liofilizāts infūziju šķīduma pagatavošanai (tiludroniskābe), ir preparāts, kas indicēts kā palīglīdzeklis, ārstējot ar kaulu špatu saistītā klibuma klīniskās pazīmes apvienojumā ar kontrolētu vingrinājumu režīmu zirgiem pēc trīs gadu vecuma.

Netika atrisinātas dalībvalstu domstarpības par preparāta iedarbīgumu. Beļģijas un Zviedrijas skatījumā klīniskais pētījums, kas veikts, lietojot ieteiktās devas, nav pierādījis statistiski nozīmīgu preparāta ietekmi. Tādēļ Beļģija un Zviedrija uzskatīja, ka Tildren ieguvuma/riska samērs ir negatīvs, jo preparāta iedarbīgums nav pietiekami pierādīts.

Veterināro zāļu komiteju (CVMP) lūdza novērtēt, vai Tildren iedarbīgums ir pierādīts, un dot slēdzienu par ieguvuma/riska samēru.

2. Tildren iedarbīguma novērtējums

Kaulu špats ir deģeneratīva locītavu slimība, kam raksturīgas kaulu modelēšanās pārmaiņas, locītavu skrimšļa destrukcija un marginālu osteofītu veidošanās. Šādi bojājumi paceles locītavā izraisa dažādas pakāpes klibumu, kas nereti sākas nemanot un izraisa pilnīgu skarto locītavu ankilozi vēlākās slimības stadijās. Zirgiem, kurus skārusi šī slimība, bieži ir samazināta veiktspēja.

Tiludronāts pieder bifosfonātu grupai. Tā galvenais celulārais mērķis ir nobriedis osteoklasts – šūna, kas veic kaulaudu rezorbciju. Tiludronāts iekļaujas kaula matricē un osteoklastos, kur tas ietekmē no ATF atkarīgos intracelulāros enzīmus, izraisot apoptozi. Osteoklastu inhibīcija izraisa kaulaudu rezorbcijas nomākumu. Tā kā kaulaudu rezorbcija un kaulaudu veidošanās ir savstarpēji saistīti procesi, kas nodrošina kaula mehānisko īpašību veselumu, rezorbcijas nomākšana sekundāri izraisa kaulaudu veidošanās palēnināšanos un līdz ar to arī remodelēšanās palēnināšanos. Nomācot kaulaudu rezorbciju, tiludronāts darbojas kā kaulaudu metabolisma regulators situācijā, kad notiek plaša kaulaudu rezorbcija. Uzskata, ka tiludronāts mazina sāpes, jo kaulu bojājumi ar palielinātu osteoklastisko kaulaudu rezorbciju bieži ir saistīti ar sāpēm. Turklāt tiludronāts nomāc enzīmu sekrēciju hondrocītos vai sinoviālajās šūnās. Šie enzīmi nodrošina locītavas skrimšļa matricas sadalīšanos. Tiludronātam, iedarbojoties uz makrofāgiem, ir pretiekaisuma un pretartrīta īpašības.

Lauka apstākļos veica divus klīniskos pētījumus. Pirmo klīnisko pētījumu veica saskaņā ar labas klīniskās prakses principiem, lai novērtētu tiludroniskābes iedarbīgumu un panesamību, ārstējot trīs klīniskos stāvokļus, tostarp kaulu špatu, un lai salīdzinātu divas dozēšanas shēmas ar placebo (tikai nesējvielas) lietošanu. Tomēr, veicot novērtējumu šā lēmuma pieņemšanai, tika iekļauti tikai tie zirgi, kas slimo ar kaulu špatu un ko ārstē ar 0,1 mg/kg dienā 10 dienas.

Otru klīnisko pētījumu veica saskaņā ar labas klīniskās prakses principiem, lai novērtētu tiludroniskābes iedarbīgumu un drošību, lietojot to vienreizējas infūzijas veidā devā 1 mg/kg ķermeņa masas, ārstējot kaulu špatu zirgiem.

Pirmajā pētījumā kritēriju skaitu izvēlējās, lai novērtētu iedarbīgumu, iekļaujot klibuma vērtējumu, reakciju uz ārstēšanu, sāpju ietekmi uz ekstremitātes palpāciju vai mobilizāciju, reakciju uz saliekšanas testu un aktivitātes līmeni. Turklāt komplementārā analizē vērtēja procentuālo zirgu daudzumu ar minimālu klibumu vai bez tā un procentuālo zirgu daudzumu ar normālu aktivitātes līmeni.

Gan ārstētajā, gan placebo grupā klibums mazinājās, bet statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām nebija.

Otrajā pētījumā iedarbīgumu vērtēja pēc klibuma punktu skaita kritērija, fiziskās slodzes līmeņa atbilstoši dzīvnieku veidam un pēc apvienotām klibuma un fiziskās slodzes līmeņa pārmaiņām. Dati pierāda ārstēšanas ietekmi uz klibumu, bet vingrinājumu nozīmi ārstēšanas procesā uzskatīja par neatrisinātu jautājumu. Izteiktā uzlabošanās placebo grupā bija negaidīta, un to varētu būt ietekmējusi vienlaicīgā ārstēšana ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un specifisku vingrinājumu programma.

Savukārt ārstēšana ar Tildren ir saistīta ar gremošanas traucējumiem. Tomēr periodiski atjaunojamajā drošības ziņojumā iekļautā analīze pierādīja, ka nopietnu nevēlamu blakusparādību skaits bija neliels, un CVMP secināja, ka nav būtisku bažu par preparāta drošību.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam tika uzdoti vēl vairāki jautājumi par devu, statistisko analīžu skaidrojumu, vienlaikus ārstēšanu ar NPL un vingrinājumu ietekmi.

Uz jautājumu par devu reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildēja, ka attiecībā uz zirgiem nav modeļa, kas atgādinātu kaulu špatu, un deva ekstrapolēta no kaulaudu rezorbcijas modeļa žurkām, izmantojot alometrisku ekstrapolāciju. Viņi uzskatīja, ka pierādīts, ka izvēlēta deva rada kaulā koncentrāciju, kas atbilst koncentrācijai, kurai pierādīta spēja nomākt kaulaudu rezorbciju in vitro sistēmās, un ka izmantotā farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) modelēšana bija atbilstoša, lai noteiktu farmakoloģiski aktīvu devu, izmantojot kaulaudu rezorbcijas marķieri. Par devu, kas izraisa kaulaudu rezorbcijas nomākumu apmēram par 75 %, tika izvēlēta deva 1 mg/kg.

Ņemot vērā vienlaikus ārstēšanu ar NPL, reģistrācijas apliecības īpašnieks secināja, ka nav statistisku atšķirību starp terapijas un placebo grupām, kas saņēmušas ārstēšanu ar NPL, un tādēļ neiekļāva šo ārstēšanu statistiskajā analīzē.

Ņemot vērā vingrinājumu ietekmi, reģistrācijas apliecības īpašnieks secināja, ka vingrinājumu izmaiņas kontrolēja, lai izvairītos no to ietekmes uz Tildren terapijas iedarbības objektīvu novērtēšanu.

Tomēr CVMP secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtie argumenti nebija pietiekami, lai pierādītu iedarbīgumu, ņemot vērā iesniegtos datus, un saglabājās bažas par dažādu vingrinājumu programmu un vienlaikus lietoto NPL ietekmi.

Pamatojums atteikumam izsniegt reģistrācijas apliecību

Datos, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis, lai atbalstītu preparāta iedarbīgumu, ir nozīmīgi trūkumi.

Līdz ar to, tā kā nav pierādīts šī komponenta ieguvums, preparāta ieguvumu un riska analīzes rezultāts ir negatīvs, kas izraisa nepieņemami nopietnu risku cilvēka vai dzīvnieka veselībai vai videi.

Nosacījums apturēšanas atcelšanai

Jāpierāda Tildren iedarbīgums kaulu špata ārstēšanā zirgiem, iesniedzot piemērotus lauka datus, kas skaidri pierāda, ka preparāta lietošana atbilstošā devā sniedz specifisku ieguvumu, kas nav saistīts ar vienlaikus NPL lietošanu vai zirgiem specifiskām vingrinājumu programmām.