

Anness I

**Lista tal-isem, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott
medicinali veterinarju, speċi li fuqhom għandu jintuża l-
prodott, mod ta' amministrazzjoni, detentur tal-
awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-istati membri**

Stat Membru	Applikant jew Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem kummerċjali tal-Prodott	Għamla Farmaċewtika	Qawwa	Speċi li fuqhom għandu jintuża l-prodott	Frekwenza u mod ta' amministrazzjoni	Doża rrakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
Ir-Renju Unit	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate għal soluzzjoni għal infużjoni	Lyophilisate għal soluzzjoni għal infużjoni	500 mg	Żwiemel	Darba (il-kura tista' tiġi ripetuta fuq parir tal-kirurgu veterinarju) Użu għal ġol-vina.	1 mg/kg piż korporali (5 ml soluzzjoni rikostitwita għal kull 100 kg)	Żero jiem Mhux permess għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem
Il-Germanja	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate għal soluzzjoni għal infużjoni	Lyophilisate għal soluzzjoni għal infużjoni	500 mg	Żwiemel	Darba (il-kura tista' tiġi ripetuta fuq parir tal-kirurgu veterinarju) Użu għal ġol-vina.	1 mg/kg piż korporali (5 ml soluzzjoni rikostitwita għal kull 100 kg)	Żero jiem Mhux permess għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem

Anness II

Konkluzjonijiet u raġunijiet xjentifiċi għas-sospensjoni jew għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' TILDREN 500 mg lyophilisate għal soluzzjoni għall-infużjoni

1. Introduzzjoni

TILDREN 500 mg, lyophilisate għal soluzzjoni għal infużjoni (Tiludronic acid) huwa prodott indikat bħala għajnuna fil-kura ta' sinjali kliniċi ta' zappip assoċjat ma' bone spavin flimkien ma' reġim ta' eżerċizzju kkontrollat fiż-żwiemel ta' età ta' aktar minn 3 snin.

Nuqqas ta' qbil bejn l-Istati Membri dwar l-effikaċja tal-prodott ma ġiex solvut. Fl-opinjoni tal-Belġju u tal-Iżvezja, il-prova klinika mwettqa skont id-doża rrakkomandata ma wrietx effett statistiku sinifikanti tal-prodott. Għaldaqstant, il-Belġju u l-Iżvezja kkunsidraw li l-bilanċ bejn il-benefiċċji/riski kien wieħed negattiv għal Tildren, għaliex l-effikaċja tal-prodott ma ntwerietx biżżejjed.

Is-CVMP ġie mitlub jivvaluta jekk intweritx l-effikaċja ta' Tildren u biex jikkonkludi dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċji/riski.

2. Valutazzjoni tal-effikaċja ta' Tildren

Bone spavin hija marda tal-ġogi degenerattiva, ikkaratterizzata minn bidliet fl-iffurmar tal-għadam, distruzzjoni tal-kartilaġni artikolari, u formazzjoni ta' osteofiti marġinali. Leżjonijiet bħal dawn fil-ġog tal-ħokk huma responsabbli għal livelli varji ta' zappip, ta' spiss b'bidu insidjuż, u li jwasslu għal ankilozi totali tal-ġogi affettwati fl-istadji aktar tard tal-marda. Huwa komuni li ż-żwiemel li jkollhom din il-marda tonqsilhom il-prestazzjoni.

Tiludronate jappartjeni għall-familja tal-biphosphonates. Il-mira ċellulari ewlenija tiegħu hija l-osteoklast matura, iċ-ċellula responsabbli għar-risorbiment tal-għadam. Tiludronate huwa inkorporat fil-matriċi tal-għadam u fl-osteoklasti fejn jaffettwa enzimi intraċellulari li jiddependu fuq ATP u jwassal għall-apoptozi. L-effett riżultanti tal-inibizzjoni tal-osteoklast huwa l-inibizzjoni tar-risorbiment tal-għadam. Minhabba li r-risorbiment tal-għadam u l-formazzjoni tal-għadam huma żewġ proċessi li jmorru flimkien li huma responsabbli għall-integrità tal-kwalitajiet mekkaniċi tal-għadam, l-inibizzjoni tar-risorbiment twassal b'mod sekondarju għal dewmien fil-formazzjoni tal-għadam u, għalhekk, dewmien fl-immudellar mill-ġdid. Billi ma jippermettix ir-risorbiment tal-għadam, tiludronate jaġixxi bħala regolatur tal-metaboliżmu tal-għadam f'sitwazzjoni fejn ikun hemm risorbiment estensiv tal-għadam. Tiludronate huwa meqjus li jnaqqas l-uġiġħ minhabba li d-disturbi tal-għadam b'risorbiment tal-għadam osteoklastiku miżjud huma ta' spiss assoċjati mal-uġiġħ. Aktar tiludronate jinibixxi s-sekrezzjoni tal-enzimi miċ-ċelluli kondroċiti jew sinovjali. Dawn l-enzimi huma responsabbli għad-degradazzjoni tal-matriċi tal-kartilaġni tal-ġogi. Tiludronate għandu kwalitajiet anti-infjammatorji u anti-artrite billi jaġixxi fuq il-makrofaġi.

Żewġ provi kliniċi twettqu taht kundizzjonijiet barra mil-laboratorju. L-ewwel prova klinika twettqet skont il-GCP biex jiġu vvalutati l-effikaċja u t-tolleranza ta' tiludronic acid fit-trattament ta' 3 kundizzjonijiet kliniċi nkluzi l-bone spavin u biex jitqabblu żewġ sistemi ta' doża ma' trattament bl-għoti ta' placebo (vettur biss). Madankollu, fil-valutazzjoni għal din l-opinjoni, daww iż-żwiemel li jkunu qegħdin isofru minn bone spavin u li jkunu ġew ittrattati b'0.1 mg/kg kuljum għal 10 ijiem biss ġew inklużi.

It-tieni prova klinika twettqet skont il-GCP biex jiġu vvalutati l-effikaċja u s-sigurtà ta' tiludronic acid li jingħata bħala infużjoni waħda bid-doża ta' 1 mg/kg bw fit-trattament ta' bone spavin fiż-żwiemel.

Fl-ewwel studju, intgħażlu għadd ta' kriterji biex tiġi evalwata l-effikaċja, inkluż il-grad ta' zappip, ir-reazzjoni għat-trattament, l-effett tal-uġiġ meta tintmess jew tiċċaqlaq is-sieq, ir-reazzjoni għal prova ta' flessjoni u l-livell ta' attività. Barra minn hekk, analiżi kumplimentari vvalutat il-perċentwal ta' żwiemel b'ebda zappip jew b'zappip minimu u l-perċentwal ta' żwiemel b'livell normali ta' attività.

Kemm fil-grupp li ġie trattat kif ukoll fil-grupp li ngħata l-placebo, iz-zappip mar għall-aħjar iżda ma kienx hemm differenza statistikament sinifikanti bejn il-gruppi.

Fit-tieni studju, l-effikaċja ġiet iġġudikata fuq il-kriterji tal-grad ta' zappip, il-livell ta' eżerċizzju, ivvalutati skont it-tip ta' annimali u l-għadd ta' bidliet fil-grad ta' zappip u l-livell ta' eżerċizzju. Id-dejta turi effett tat-trattament fuq iz-zappip filwaqt li l-irwol tal-eżerċizzju b'rabta mat-trattament ġie kkusidrat bħala mhux solvut. It-titjib ċar fil-grupp tal-placebo ma kienx mistenni u seta' ġie influwenzat b'kura konkomittanti b'NSAIDs u bil-programm ta' eżerċizzju speċifiku.

Min-naħa l-oħra, it-trattament b'Tildren ġie assoċjat ma' disturbi addominali. Madankollu, l-analiżi tar-Rapport Perjodiku Agġornat dwar is-Sigurtà wera li n-numru ta' reazzjonijiet avversi serji kien wieħed żgħir u s-CVMP ikkonkluda li m'hemm l-ebda tħassib kbir rigward is-sigurtà tal-prodott.

Għadd ta' mistoqsijiet oħra ġew indirizzati lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (Marketing Authorisation Holder - MAH) rigward id-doża, kjarifikazzjoni tal-analiżi statistiċi, it-trattament tal-NSAID konkomittanti u l-influwenza tal-eżerċizzju.

Fir-rigward tad-doża, il-MAH wieġeb li m'hemm l-ebda mudell eżistenti fiż-żiemel biex jimita l-bone spavin u d-doża ġiet estrapolata minn mudell ta' risorbiment tal-għadam fil-firien bl-użu ta' estrapolazzjoni allometrika. Huma kkunsidraw li d-doża magħżula wriet li tipproduċi konċentrazzjonijiet fl-għadam li huma fil-firxa ta' konċentrazzjonijiet li wrew li jimpedixxu r-risorbiment tal-għadam f'sistemi in vitro u li l-immudellar PK/PD li ntuża ma kienx adegwat biex titnissel doża farmakoloġikament attiva bl-użu ta' markatur tar-risorbiment tal-għadam. Id-doża ta' 1 mg/kg intgħażlet bħala d-doża li tipproduċi madwar 75 % inibizzjoni ta' risorbiment tal-għadam.

Fir-rigward tat-trattament NSAID konkomittanti, il-MAH ikkonkluda li ma kien hemm l-ebda differenza statistika bejn il-grupp trattat u dak tal-placebo li rċieview trattament NSAID u għalhekk ma nkludix dan it-trattament fl-analiżi statistika.

Fir-rigward tal-influwenza tal-eżerċizzju, il-MAH ikkonkluda li l-varjazzjoni fl-eżerċizzju kienet ġiet ikkontrollata biex tiġi evitata kwalunkwe influwenza fuq l-evalwazzjoni objettiva tal-effett tat-trattament b'Tildren.

Madankollu, is-CVMP, ikkonkluda li l-argumenti ppreżentati mill-MAH ma kinux adegwati biex juru l-effikaċja bid-dejta ppreżentata u baqa' tħassib fir-rigward tal-influwenza tal-programmi ta' eżerċizzju varjabbli u l-użu konkomittanti ta' NSAIDs.

Raġunijiet għar-rifjut tal-għotja tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Huwa kkunsidrat li hemm difetti sinifikanti fid-dejta pprovduta mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq bħala appoġġ għall-effikaċja tal-prodott.

Għalhekk, fin-nuqqas ta' kwalunkwe benefiċċju muri ta' dan il-komponent, l-analiżi tar-riskji-benefiċċji għall-prodott hija waħda negattiva, għalhekk tippreżenta riskju serju mhux aċċettabbli għas-saħħa tal-bniedem jew tal-annimali jew għall-ambjent.

Kundizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni

L-effikaċja ta' Tildren għat-trattament ta' bone spavin fiż-żwiemel għandha tintwera permezz tal-għoti ta' dejta prattika xierqa li turi b'mod ċar li l-għoti tal-prodott b'doża adegwata juri benefiċċju speċifiku mhux relatat mal-użu konkomittanti ta' NSAIDs jew programmi ta' eżerċizzju speċifiċi taż-żwiemel.