

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem do medicamento veterinário, espécies-alvo, via(s) de administração, titular da autorização de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro	Requerente ou Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada	Intervalo de segurança
Reino Unido	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Liofilizado para solução para perfusão	500 mg	Equinos	Única (o tratamento pode ser repetido mediante conselho do médico veterinário) Via intravenosa	1 mg/kg de peso corporal (5 ml de solução reconstituída por 100 kg)	Zero dias Não é permitido o uso em animais em fase de lactação que produzam leite destinado ao consumo humano
Alemanha	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Liofilizado para solução para perfusão	500 mg	Equinos	Única (o tratamento pode ser repetido mediante conselho do médico veterinário) Via intravenosa	1 mg/kg de peso corporal (5 ml de solução reconstituída por 100 kg)	Zero dias Não é permitido o uso em animais em fase de lactação que produzam leite destinado ao consumo humano

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos da suspensão ou recusa da concessão da autorização de introdução no mercado

Resumo da avaliação científica de TILDREN 500 mg lyophilisate for solution for infusion

1. Introdução

O TILDREN 500 mg, liofilizado para solução para perfusão (ácido tiludrónico) é um medicamento indicado para o tratamento de sinais clínicos de claudicação associada a esparvão ósseo, em combinação com um regime de exercício controlado em cavalos com mais de 3 anos de idade.

Uma divergência entre os Estados-Membros quanto à eficácia do medicamento não foi ultrapassada. Segundo a Bélgica e a Suécia, o ensaio clínico realizado em conformidade com a dosagem recomendada não conseguiu demonstrar um efeito estatisticamente significativo do medicamento. Por conseguinte, a Bélgica e a Suécia consideraram que o perfil de benefício/risco do Tildren era negativo, dado que a eficácia do medicamento não foi demonstrada de forma suficiente.

Foi solicitado ao CVMP que avaliasse se a eficácia do Tildren tinha sido demonstrada e que apresentasse uma conclusão sobre o perfil de benefício/risco.

2. Avaliação da eficácia do Tildren

O esparvão ósseo é uma doença degenerativa das articulações caracterizada por alterações a nível da modelação óssea, destruição da cartilagem articular e formação de osteófitos marginais. Estas lesões na articulação do jarrete são responsáveis por vários graus de claudicação, frequentemente com uma manifestação insidiosa, e resultam na anquilose completa das articulações afectadas nas fases mais avançadas da doença. É frequente os cavalos afectados por esta doença apresentarem uma redução do desempenho.

O tiludronato pertence à família dos bifosfonatos. O seu principal alvo celular é o osteoclasto maduro, a célula responsável pela reabsorção óssea. O tiludronato é incorporado na matriz óssea e nos osteoclastos, onde afecta as enzimas intracelulares dependentes de ATP que resultam na apoptose. A inibição dos osteoclastos resulta na inibição da reabsorção óssea. Dado que a reabsorção óssea e a formação óssea são dois processos associados entre si, responsáveis pela integridade das propriedades mecânicas do osso, a inibição da reabsorção conduz, de forma secundária, ao abrandamento da formação do osso e, por conseguinte, a um abrandamento da remodelação. Ao inibir a reabsorção óssea, o tiludronato actua como regulador do metabolismo ósseo numa situação em que existe uma extensa reabsorção óssea. Considera-se que o tiludronato reduz a dor, dado que as doenças ósseas associadas a um aumento da reabsorção osteoclástica do osso estão frequentemente também associadas à dor. Além disso, o tiludronato inibe a secreção de enzimas pelos condrócitos ou células sinoviais. Estas enzimas são responsáveis pela degradação da matriz da cartilagem da articulação. O tiludronato tem propriedades anti-inflamatórias e anti-ártricas, actuando sobre os macrófagos.

Foram realizados dois ensaios clínicos em condições de campo. O primeiro estudo clínico foi realizado em conformidade com as BPC para avaliar o ácido tiludrónico quanto à sua eficácia e tolerância no tratamento de 3 patologias clínicas que incluíam o esparvão ósseo e para comparar dois regimes de dosagem do tratamento com a administração de um placebo (apenas o veículo). No entanto, no âmbito da avaliação para o presente parecer, apenas foram incluídos os cavalos com esparvão ósseo e tratados com 0,1 mg/kg/dia durante 10 dias.

O segundo estudo clínico foi efectuado de acordo com as BPC para avaliar a segurança e eficácia do ácido tiludrónico administrado como perfusão única à dose de 1 mg/kg pc no tratamento do esparvão ósseo em cavalos.

No primeiro estudo, seleccionaram-se vários critérios para avaliar a eficácia, incluindo uma escala de pontuação da claudicação, a resposta ao tratamento, o efeito da dor na palpação ou mobilização do membro, a resposta a um teste de flexão e o nível de actividade. Além disso, uma análise complementar avaliou a percentagem de cavalos com claudicação nula ou mínima, bem como a percentagem de cavalos com um nível de actividade normal.

O nível de claudicação melhorou tanto no grupo de tratamento, como no grupo de placebo, mas não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No segundo estudo, a eficácia foi avaliada com base nos critérios de pontuação de claudicação, nível de exercício, de acordo com o tipo de animais e com a combinação das alterações a nível da pontuação de claudicação e do nível de exercício. Os dados demonstram um efeito do tratamento sobre a claudicação. Contudo, não foi possível chegar a uma conclusão quanto ao papel do exercício em associação com o tratamento. A melhoria marcada no grupo de placebo foi inesperada e poderá ter sido influenciada pelo tratamento concomitante com AINE e pelo programa de exercícios específico.

Por outro lado, o tratamento com Tildren tem sido associado a perturbações abdominais. Apesar de tudo, a análise do Relatório Periódico de Segurança demonstrou que o número de reacções adversas graves era reduzido e o CVMP concluiu que não existem preocupações importantes no que respeita à segurança do medicamento.

Foi enviado ao titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) um conjunto de perguntas adicionais relacionadas com a dosagem, a clarificação das análises estatísticas, o tratamento concomitante com AINE e a influência do exercício.

No que respeita à dosagem, o titular da AIM respondeu que não existe um modelo no cavalo que simule o esparvão ósseo e que a dose foi extrapolada de um modelo de reabsorção óssea em ratos, por meio de uma extração alométrica. O titular da AIM considerou que ficou demonstrado que a dose seleccionada produz concentrações no osso que se encontram no intervalo de concentrações que comprovadamente inibem a reabsorção óssea em sistemas *in vitro* e que a modelação farmacocinética/farmacodinâmica utilizada foi adequada para derivar uma dose farmacologicamente activa através da utilização de um marcador de reabsorção óssea. A dose de 1 mg/kg foi seleccionada como a dose que produz aproximadamente 75 % de inibição da reabsorção óssea.

No que respeita ao tratamento concomitante com AINE, o titular da AIM concluiu que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento e placebo que receberam AINE e que, por conseguinte, este tratamento não foi incluído na análise estatística.

No que respeita à influência do exercício, o titular da AIM concluiu que a variação a nível do exercício tinha sido controlada de modo a evitar qualquer influência sobre a avaliação objectiva do efeito do tratamento com Tildren.

No entanto, o CVMP concluiu que as justificações apresentadas pelo titular da AIM não eram adequadas para demonstrar a eficácia face aos dados apresentados e que persistiam preocupações quanto à influência dos programas de exercício variáveis e ao uso concomitante de AINE.

Fundamentos para a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado

Considera-se que existem deficiências significativas a nível dos dados fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para fundamentar a eficácia do medicamento.

Por conseguinte, na ausência de qualquer benefício demonstrado deste componente, a análise de risco-benefício do medicamento é considerada negativa, representando assim um risco grave inaceitável para a saúde humana ou animal ou para o ambiente.

Condição para o levantamento da suspensão

A eficácia do Tildren no tratamento do esparvão ósseo em cavalos deve ser demonstrada através da apresentação de dados de campo apropriados, que demonstrem claramente que a administração do medicamento, a uma dose adequada, representa um benefício específico que não esteja relacionado com a utilização concomitante de AINE ou programas específicos de exercício para os cavalos.