

Anexa I

Lista cu denumirea comercială, forma farmaceutică, concentrația produsului medicamentos de uz veterinar, speciile de animale, calea (căile) de administrare, deținătorul autorizației de punere pe piață din statele membre

Statul membru	Solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată a produsului	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată	Timpul de așteptare
Regatul Unit	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizat pentru soluție perfuzabilă	Liofilizat pentru soluție perfuzabilă	500 mg	Cabaline	O singură dată (tratamentul poate fi repetat la recomandarea chirurgului veterinar) Administrare intravenoasă	1 mg/kg de greutate corporală (5 ml de soluție reconstituită la 100 kg)	Zero zile Nu este permisă utilizarea la animale care alăptează și care produc lapte pentru consum uman
Germania	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizat pentru soluție perfuzabilă	Liofilizat pentru soluție perfuzabilă	500 mg	Cabaline	O singură dată (tratamentul poate fi repetat la recomandarea chirurgului veterinar) Administrare intravenoasă	1 mg/kg de greutate corporală (5 ml de soluție reconstituită la 100 kg)	Zero zile Nu este permisă utilizarea la animale care alăptează și care produc lapte pentru consum uman

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru suspendarea sau refuzarea acordării autorizației de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice pentru TILDREN 500 mg liofilizat pentru soluție perfuzabilă

1. Introducere

TILDREN 500 mg, liofilizat pentru soluție perfuzabilă (acid tiludronic), este un produs indicat ca adjuvant în tratamentul semnelor clinice de claudicație asociate spavanului osos în asociere cu un regim controlat de exerciții fizice la cabaline cu vârsta peste 3 ani.

O divergență existentă între statele membre cu privire la eficacitatea produsului nu a fost soluționată. În opinia Belgiei și Suediei, studiul clinic desfășurat în conformitate cu dozajul recomandat nu a demonstrat un efect statistic semnificativ al produsului. Prin urmare, Belgia și Suedia au considerat drept negativ raportul risc/beneficiu pentru Tildren, întrucât eficacitatea produsului nu fusese suficient demonstrată.

CVMP a fost invitat să evalueze dacă eficacitatea Tildren a fost demonstrată și să își exprime concluziile cu privire la raportul risc/beneficiu.

2. Evaluarea eficacității Tildren

Spavanul osos este o afecțiune articulară degenerativă, caracterizată prin modificări de modelare osoasă, distrugerea cartilajului articular și formarea de osteofite marginale. Aceste leziuni ale jaretului sunt responsabile pentru diferite grade de claudicație, adesea cu un debut insidios, conducând la o anchilozare completă a articulațiilor afectate în stadiile mai târzii ale bolii. Este un lucru des întâlnit ca acele cabaline afectate de boală să prezinte performanțe reduse.

Tiludronatul aparține familiei de bifosfonați. Principala sa țintă celulară este osteoclastul matur, celula responsabilă de resorbția osoasă. Tiludronatul este integrat în matricea osoasă și osteoclastele unde afectează enzimele intracelulare dependente de ATP cauzând apoptoză. Efectul rezultat al inhibării osteoclastelor constă în inhibarea resorbției osoase. Întrucât resorbția osoasă și formarea oaselor sunt două procese pereche responsabile pentru integritatea proprietăților mecanice ale oaselor, inhibarea resorbției produce în plan secundar o încetinire a formării oaselor și, în consecință, o încetinire a remodelării. Prin inhibarea resorbției osoase, tiludronatul acționează ca regulator al metabolismului osos în situații în care există o resorbție osoasă extinsă. Se consideră că tiludronatul reduce durerea, întrucât afecțiunile osoase cu resorbție osoasă crescută de osteoclaste sunt asociate frecvent cu durerea. De asemenea, tiludronatul inhibă secreția enzimelor de către condrocite sau celulele sinoviale. Aceste enzime sunt responsabile de degradarea matricei cartilajinoase a articulațiilor. Tiludronatul are proprietăți antiinflamatorii și antiartrite prin acțiunea sa asupra macrofagelor.

Două studii clinice au fost desfășurate în condiții de teren. Primul studiu clinic a fost derulat în conformitate cu BPC pentru a evalua eficacitatea și tolerabilitatea acidului tiludronic în tratamentul a 3 afecțiuni clinice, între care spavanul osos, și pentru a compara două regimuri de dozaj cu tratamentul prin administrarea unui placebo (doar vehicul). Cu toate acestea, în evaluarea pentru acest aviz sunt incluse doar acele cabaline care suferă de spavan osos și care sunt tratate cu 0,1 mg/kg/zi timp de 10 zile.

Cel de-al doilea studiu clinic s-a derulat în conformitate cu BPC pentru a evalua eficacitatea și siguranța acidului tiludronic administrat sub formă de perfuzie unică în doză de 1 mg/kg de greutate corporală în tratamentul spavanului osos la cabaline.

În primul studiu au fost selectate o serie de criterii de evaluare a eficacității, incluzând scorul de claudicație, răspunsul la tratament, efectul durerii la palparea sau mobilizarea membrului, răspunsul la testul de flexiune și nivelul de activitate. De asemenea, o analiză complementară a evaluat procentul de cabaline fără claudicație sau cu claudicație minimă și procentul de cabaline cu nivel normal de activitate.

Atât în grupul tratat, cât și în cel cu placebo, claudicația s-a ameliorat, dar nu a existat o diferență statistic semnificativă între grupuri.

În cel de-al doilea studiu, eficacitatea a fost analizată pe baza criteriilor scorului de claudicație, nivelului de activitate fizică, evaluată în funcție de tipul de animale și de combinațiile dintre modificările scorului de claudicație și nivelului de activitate fizică. Datele demonstrează un efect al tratamentului asupra claudicației, în timp ce rolul activității fizice în legătură cu tratamentul a fost considerat neclarificat. Ameliorarea pronunțată în grupul cu placebo a fost neașteptată și este posibil să fi fost influențată de tratamentul concomitent cu AINS și de programul specific de exerciții.

Pe de altă parte, tratamentul cu Tildren a fost asociat cu tulburări abdominale. Cu toate acestea, analiza Raportului periodic actualizat referitor la siguranță a demonstrat că numărul de reacții adverse grave a fost redus, iar CVMP a concluzionat că nu există motive majore de îngrijorare legate de siguranța produsului.

O serie de întrebări suplimentare au fost adresate deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP) cu privire la dozaj, clarificarea analizelor statistice, tratamentul concomitent cu AINS și influența exercițiilor fizice.

În ceea ce privește dozajul, DAPP a răspuns că nu există un model la cabaline care să imite spavanul osos și că doza a fost extrapolată pornind de la un model de resorbție osoasă la șobolani utilizându-se o extrapolare alometrică. Acesta a considerat că doza selectată a demonstrat că produce concentrații în os care se încadrează în intervalul de concentrații dovedite a inhiba sistemele in vitro de resorbție osoasă și că modelarea PK/PD utilizată a fost adecvată pentru a se obține o doză farmacologic activă utilizându-se un marker de resorbție osoasă. Doza de 1 mg/kg a fost selectată ca doză ce produce o inhibare de aproximativ 75% din resorbția osoasă.

În ceea ce privește tratamentul concomitent cu AINS, DAPP a concluzionat că nu au existat diferențe statistice între grupul tratat și grupul cu placebo care a primit tratament cu AINS și prin urmare nu a inclus acest tratament în analiza statistică.

În ceea ce privește influența exercițiilor fizice, DAPP a concluzionat că variația activității fizice fusese controlată pentru a evita orice influență asupra evaluării obiective a efectului tratamentului cu Tildren.

CVMP a concluzionat totuși că argumentele prezentate de DAPP nu sunt adecvate pentru a demonstra eficacitatea având în vedere datele prezentate și motivele de îngrijorare care rămân în legătură cu influența programelor de exerciții variabile și utilizarea concomitentă de AINS.

Motive pentru refuzarea acordării autorizației de punere pe piață

Se consideră că există deficiențe semnificative în datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în sprijinul eficacității produsului.

În consecință, în absența oricărui beneficiu demonstrat al acestei componente, analiza risc/beneficiu pentru produs este negativă, prezentând deci un risc grav inacceptabil pentru sănătatea umană sau animală sau pentru mediu.

Condiție pentru ridicarea suspendării

Eficacitatea Tildren pentru tratamentul spavanului osos la cabaline trebuie demonstrată prin prezentarea datelor de teren corespunzătoare care să demonstreze în mod clar că administrarea produsului într-o doză adecvată indică un beneficiu specific neasociat utilizării concomitente de AINS sau programelor de exerciții specifice cabalinelor.