

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, spôsob podávania, držiteľ povolenia na
uviedenie na trh v členských štátoch**

Členský štát	Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov produktu	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Dávkovanie a spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Spojené kráľovstvo	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilizát pre infúzny roztok	Lyofilizát pre infúzny roztok	500 mg	Kone	Raz (liečba sa môže opakovať na pokyn veterinárneho chirurga) Na intravenózne použitie	1 mg/kg telesnej hmotnosti (5 ml rekonštituovaného roztoku na 100 kg)	Bez ochrannej lehoty Použitie v prípade laktujúcich zvierat produkujúcich mlieko pre ľudský konzum nie je povolené
Nemecko	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilizát pre infúzny roztok	Lyofilizát pre infúzny roztok	500 mg	Kone	Raz (liečba sa môže opakovať na pokyn veterinárneho chirurga) Na intravenózne použitie	1 mg/kg telesnej hmotnosti (5 ml rekonštituovaného roztoku na 100 kg)	Bez ochrannej lehoty Použitie v prípade laktujúcich zvierat produkujúcich mlieko pre ľudský konzum nie je povolené

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie dočasného pozastavenia platnosti povolenia alebo zamietnutia vydať povolenie na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia prípravku TILDREN 500 mg lyofilizát pre infúzny roztok

1. Úvod

TILDREN 500 mg, lyofilizát pre infúzny roztok (kyselina tiludrónová), je produkt indikovaný ako pomoc pri liečbe klinických príznakov porúch pohybového aparátu spojených s kostnou spavin v kombinácii s kontrolovaným režimom výcviku v prípade koní starších ako 3 roky.

Nezhoda medzi členskými štátmi týkajúca sa účinnosti produktu sa nevyriešila. Klinická štúdia, ktorá sa uskutočnila podľa odporúčaného dávkovania, podľa názoru Belgicka a Švédska nepreukázala štatisticky významný účinok produktu. Belgicko a Švédsko preto usúdili, že pomer prínosu a rizika pre liek Tildren je negatívny, pretože účinnosť produktu sa nepreukázala dostatočne.

Výbor CVMP bol požiadaný, aby určil, či sa dokázala účinnosť lieku Tildren, a aby vyvodil záver o pomere prínosu a rizika.

2. Posúdenie účinnosti lieku Tildren

Kostná spavin je degeneratívne ochorenie kĺbov charakterizované zmenami v modelovaní kosti, rozpadom kĺbovej chrupavky a tvorbou marginálnych osteofytov. Takéto lézie v členkovom kĺbe sú zodpovedné za rôzne stupne porúch pohybového aparátu, často s nebadaným nástupom, čo vedie k úplnej ankylóze postihnutých kĺbov v neskorších štádiách ochorenia. Kone postihnuté týmto ochorením majú často zníženú výkonnosť.

Tiludronát patrí do skupiny bifosfonátov. Jeho hlavným bunkovým cieľom je zrelý osteoklast, bunka zodpovedná za resorpciu kosti. Tiludronát sa začleňuje do kostného matrixu a do osteoklastov, kde ovplyvňuje vnútrobunkové enzýmy závislé od ATP, čo vedie k apoptóze. Výsledným vplyvom inhibície osteoklastov je inhibícia resorpcie kosti. Keďže resorpcia kosti a tvorba kosti sú dva prepojené procesy zodpovedné za zachovanie mechanických vlastností kosti, inhibícia resorpcie druhotne vedie k spomaleniu tvorby kosti, a tým k spomaleniu remodelácie. Tiludronát prostredníctvom inhibície resorpcie kosti pôsobí ako regulátor metabolizmu kosti v situácii, keď je resorpcia kosti rozsiahla. Predpokladá sa, že tiludronát zmierňuje bolesť, pretože poruchy kostí so zvýšenou osteoklastickou resorpciou kosti sú často spojené s bolesťou. Tiludronát tiež inhibuje sekréciu enzýmov prostredníctvom chondrocytov alebo synoviálnych buniek. Tieto enzýmy sú zodpovedné za rozpad matrixu kĺbovej chrupavky. Tiludronát má protizápalové a protiartritické vlastnosti, pretože pôsobí na makrofágy.

Uskutočnili sa dve klinické štúdie v terénnych podmienkach. Prvá klinická štúdia sa uskutočnila v súlade s dobrou klinickou praxou a hodnotila sa v nej účinnosť a tolerovateľnosť kyseliny tiludrórovej pri liečbe 3 klinických stavov vrátane kostnej spavin a porovnávala dva dávkovacie režimy s liečbou placebom (len nosič). Do hodnotenia pre toto stanovisko sú však zahrnuté len kone trpiace kostnou spavin, liečené dávkou 0,1 mg/kg/deň počas 10 dní.

Druhá klinická štúdia sa uskutočnila v súlade s dobrou klinickou praxou a hodnotila sa v nej účinnosť a bezpečnosť kyseliny tiludrórovej podávanej ako jedna infúzia v dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti pri liečbe kostnej spavin v prípade koní.

V prvej štúdii bolo zvolených niekoľko kritérií na hodnotenie účinnosti vrátane skóre porúch pohybového aparátu, reakcie na liečbu, vplyvu bolesti na palpáciu alebo mobilizáciu končatiny, reakcie na test ohybu a úrovne aktivity. Komplementárna analýza tiež stanovila percento koní bez

porúch pohybového aparátu alebo s minimálnou poruchou pohybového aparátu a percento koní s normálnou úrovňou aktivity.

V obidvoch skupinách, v skupine užívajúcej liek a v skupine užívajúcej placebo, sa poruchy pohybového aparátu zmiernili, ale medzi skupinami nebol štatisticky významný rozdiel.

V druhej štúdii sa posudzovala účinnosť na základe kritérií pre skóre porúch pohybového aparátu, úrovne výcviku, hodnotených podľa typu zvierat a kombinácie zmien v skóre porúch pohybového aparátu a úrovne výcviku. Údaje dokazujú účinok liečby na poruchy pohybového aparátu, ale úloha výcviku v spojení s liečbou stále nie je jasná. Značné zlepšenie v skupine užívajúcej placebo bolo neočakávané a mohlo byť ovplyvnené súbežnou liečbou pomocou NSAID a špecifickým programom výcviku.

Liečba liekom Tildren je na druhej strane spojená s abdominálnymi poruchami. Analýza správy o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) však preukázala, že počet závažných nežiaducich reakcií je malý a výbor CVMP dospel k záveru, že nie sú závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti produktu.

Držiteľovi povolenia na uvedenie na trh bolo adresovaných niekoľko ďalších otázok týkajúcich sa dávkovania, objasnenia štatistických analýz, súbežnej liečby pomocou NSAID a vplyvu výcviku.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s dávkovaním odpovedal, že nie je dostupný žiadny model koňa, ktorý by napodobnil kostnú spavin a dávka sa extrapolovala z modelu kostnej resorpcie v prípade potkanov pomocou alometrickej extrapolácie. Usúdili, že zvolená dávka dokázateľne vytvára v kosti koncentrácie, ktoré sú v rozsahu koncentrácií inhibujúcich resorpciu kosti v systémoch in vitro a že použité farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie je dostatočné na odvodenie farmakologicky účinnej dávky pomocou markera resorpcie kosti. Bola zvolená dávka 1 mg/kg ako dávka spôsobujúca približne 75 % inhibíciu resorpcie kosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti so súbežnou liečbou pomocou NSAID dospel k záveru, že medzi skupinou, ktorá užívala liek, a skupinou, ktorá dostávala placebo a NSAID, nie sú žiadne štatistické rozdiely, a preto túto liečbu nezahrnul do štatistickej analýzy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s vplyvom výcviku dospel k záveru, že zmena vo výcviku bola kontrolovaná, aby sa zabránilo akémukoľvek ovplyvneniu objektívneho hodnotenia účinku liečby liekom Tildren.

Výbor CVMP však dospel k záveru, že argumenty, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nie sú dostatočné na to, aby preukázali účinnosť vzhľadom na predložené údaje, a výhrady týkajúce sa vplyvu rôznych programov výcviku a súbežného používania NSAID nie sú vyriešené.

Odôvodnenie zamietnutia vydať povolenie na uvedenie lieku na trh

V údajoch, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu účinnosti produktu, sú závažné nedostatky.

Kedže sa teda nedokázal žiadny prínos tejto zložky, analýza prínosu a rizika produktu je negatívna, a preto predstavuje neprijateľné závažné riziko pre zdravie ľudí a zvierat alebo pre životné prostredie.

Podmienka na odvolanie dočasného pozastavenia platnosti povolenia

Účinnosť lieku Tildren na liečbu kostnej spavin v prípade koní by sa mala preukázať na základe predloženia príslušných terénnych údajov, ktoré jasne dokazujú, že podávanie produktu v adekvátnej dávke má špecifický prínos, ktorý nesúvisí so súbežným používaním NSAID, ani so špecifickými programami výcviku koní.