

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe zdravila in imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in pot uporabe zdravila	Priporočeni odmerki	Karenca
Združeno kraljestvo	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizat za raztopino za infundiranje	liofilizat za raztopino za infundiranje	500 mg	konji	enkrat (zdravljenje se lahko ponovi po posvetovanju z veterinarjem) intravenska uporaba	1 mg/kg telesne mase (5 ml rekonstituirane raztopine na 100 kg)	nič dni; ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.
Nemčija	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizat za raztopino za infundiranje	liofilizat za raztopino za infundiranje	500 mg	konji	enkrat (zdravljenje se lahko ponovi po posvetovanju z veterinarjem) intravenska uporaba	1 mg/kg telesne mase (5 ml rekonstituirane raztopine na 100 kg)	nič dni; ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za zadržanje ali zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila TILDREN 500 mg liofilizat za raztopino za infundiranje

1. Uvod

TILDREN 500 mg liofilizat za raztopino za infundiranje (tiludronska kislina) je zdravilo, indicirano kot pomoč pri zdravljenju kliničnih znakov šepavosti, povezanih z bramorjem kosti v kombinaciji z nadzorovanim režimom vadbe pri konjih, starejših od 3 let.

Nestrinjanje med državami članicami glede učinkovitosti zdravila ni bilo rešeno. Belgija in Švedska sta menili, da rezultati kliničnega preskušanja, kjer so uporabili priporočeni odmerki, ne kažejo statistično pomembnega učinka zdravila. Zato sta Belgija in Švedska menili, da je razmerje koristi in tveganja za zdravilo Tildren negativno, saj učinkovitost zdravila ni bila zadostno dokazana.

CVMP so prosili za ugotovitev, ali je bila učinkovitost zdravila Tildren dokazana, in za mnenje glede razmerja med koristmi in tveganji.

2. Vrednotenje učinkovitosti zdravila Tildren

Bramor kosti je degenerativna bolezen sklepov, za katero so značilne spremembe modeliranja kosti, uničenje sklepnega hrustanca in zmanjšano nastajanje osteofitov. Takšne lezije skočnega sklepa so odgovorne za različne stopnje šepavosti, pogosto s prikritim začetkom, v končnih fazah bolezni pa povzročijo popolno ankilozo prizadetih sklepov. Konji s to boleznijo imajo pogosto zmanjšano zmogljivost.

Tiludronat spada v skupino bifosfonatov. Njegova glavna ciljna celica je dozorel osteoklast, tj. celica, odgovorna za resorpcijo kosti. Tiludronat se vključi v kostni matriks in osteoklaste, kjer učinkuje na od ATP odvisne znotrajcelične encime, kar povzroči apoptozo. Ta učinek inhibicije osteoklastov povzroči inhibicijo resorpcije kosti. Resorpcija in nastajanje kostnine sta povezana procesa, odgovorna za integriteto kostnih mehanskih lastnosti, inhibicija resorpcije pa posledično povzroči upočasnitev nastajanja kostnine in nato upočasnitev remodeliranja. V okoliščinah obsežne resorpcije kostnine tiludronat z inhibicijo resorpcije kostnine uravnava presnovo kostnine. Šteje se, da tiludronat zmanjša bolečino, saj so boleznijo kosti, ki obsegajo povečano osteoklastno resorpcijo kosti, pogosto povezane z bolečino. Poleg tega tiludronat zavira izločanje encimov iz hondrocitov oz. sinovijskih celic. Ti encimi so odgovorni za razgradnjo matriksa sklepnega hrustanca. Tiludronat ima zaradi delovanja na makrofage protivnetne in protiartritične lastnosti.

Opravljeni sta bili dve klinični preskušnji v terenskih pogojih. Prvo klinično preskušanje je bilo opravljeno v skladu z dobro klinično prakso za oceno učinkovitosti in prenašanja tiludronske kisline pri zdravljenju treh kliničnih stanj, vključno z bramorjem kosti, in za primerjavo dveh režimov odmerjanja pri zdravljenju in uporabi placeba (samo vehikla). Vendar so v vrednotenje za to mnenje vključeni le konji z bramorjem kosti, ki so bili zdravljeni 10 dni z odmerkom 0,1 mg/kg/dan.

Druga klinična študija je bila opravljena v skladu z dobro klinično prakso za oceno učinkovitosti in varnosti tiludronske kisline, uporabljene v eni infuziji z odmerkom 1 mg/kg telesne mase za zdravljenje bramorja kosti pri konjih.

V prvi študiji so za oceno učinkovitosti izbrali več kriterijev, vključno s točkovanjem šepavosti, odzivom na zdravljenje, učinek bolečine na otipavanje ali premikanje uda, odziv pri preskusu upogibanja in raven aktivnosti. Poleg tega so v dopolnilni analizi ocenili odstotek konjev z minimalno šepavostjo ali brez šepavosti ter odstotek konjev z normalno ravno aktivnosti.

Šepanje se je izboljšalo v skupini, ki je prejela zdravilo, in v skupini, ki je prejela placebo, vendar med skupinama ni bili statistično pomembne razlike.

V drugi študiji so učinkovitost ocenjevali s kriteriji točkovanja šepavosti, ravni vadbe, ki so jo vrednotili glede na vrsto živali, ter kombinacijo sprememb v točkovanju šepavosti in ravni vadbe. Podatki kažejo učinek zdravljenja na šepavost, vloga vadbe v povezavi z zdravljenjem pa se šteje za nerazrešeno. Bistveno izboljšanje v skupini, ki je prejela placebo, je nepričakovano. Nanj sta lahko vplivala sočasno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in specifičen program vadbe.

Na drugi strani pa je bilo zdravljenje z zdravilom Tildren povezano s trebušnimi boleznimi. Vendar je analiza rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila pokazala, da je število resnih neželenih reakcij majhno, zato je CVMP zaključil, da ni poglobitnih zadržkov glede varnosti zdravila.

Imetniku dovoljenja za promet z zdravilom so bila poslana številna dodatna vprašanja v zvezi z odmerjanjem, razjasnitvijo statističnih analiz, sočasnega zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in vplivom vadbe.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v zvezi z odmerjanjem odgovoril, da pri konjih ni obstoječega modela, ki bi posnemal bramor kosti, zato so odmerek ekstrapolirali iz modela resorpcije kostnine pri podganah z alometrično ekstrapolacijo. Menili so, da izbrani odmerek dokazano zagotovi koncentracije v kosti, ki so v razponu koncentracij in ki dokazano zavirajo resorpcijo kosti v sistemih in vitro ter da je izbrano modeliranje farmakokinetike in farmakodinamike zadostno za izpeljavo farmakološko aktivnega odmerka z označevalcem resorpcije kostnine. Odmerek 1 mg/kg je bil izbran kot odmerek, ki povzroči približno 75-odstotno inhibicijo resorpcije kostnine.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v zvezi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili menil, da ni statistično pomembnih razlik med skupinama, ki sta prejeli zdravilo oz. placebo ter bili zdravljeni z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, zato tega zdravljenja niso vključili v statistično analizo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v zvezi z vplivom vadbe menil, da so bile razlike pri vadbi nadzorovane, da bi preprečili vpliv na objektivno ocenjevanje učinka zdravljenja z zdravilom Tildren.

Vendar je CVMP menil, da argumenti, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne zadostujejo za dokaz učinkovitosti glede na predložene podatke in preostale zadržke glede vpliva različnih programov vadbe ter sočasne uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Podlaga za zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom

Obstajajo pomembne pomanjkljivosti v podatkih, ki jih je imetnik dovoljenja za promet predložil v podporo učinkovitosti zdravila.

Posledično mora biti zaradi odsotnosti dokazanih koristi analiza tveganja in koristnih učinkov zdravila negativna, torej predstavlja nesprejemljivo resno tveganje za zdravje ljudi, živali ali okolja.

Pogoj za preklic zadržanja

Učinkovitost zdravila Tildren za zdravljenje bramorja kosti pri konjih je treba dokazati s predložitvijo ustreznih terenskih podatkov, ki jasno dokazujejo, da uporaba zdravila z ustreznim odmerkom povzroči specifično korist, ki ni povezana s sočasno uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil ali za konje specifičnimi programi vadbe.