

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE VETERINÁRNÍHO
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ŽIVOČIŠNÉ DRUHY, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, DRŽITEL
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název přípravku	Léková forma	Obsah léčivé látky	Živočišné druhy	Frekvence a způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Spojené království	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilizát pro přípravu infuzního roztoku	Lyofilizát pro přípravu infuzního roztoku	500 mg	Koně	Jednorázově (na doporučení veterinárního lékaře lze léčbu opakovat) Intravenózní podání	1 mg/kg hmotnosti (5 ml rekonstituovaného roztoku na 100 kg)	Bez ochranných lhůt Nepoužívat u zvířat produkujících mléko pro lidskou spotřebu
Německo	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilizát pro přípravu infuzního roztoku	Lyofilizát pro přípravu infuzního roztoku	500 mg	Koně	Jednorázově (na doporučení veterinárního lékaře lze léčbu opakovat) Intravenózní podání	1 mg/kg hmotnosti (5 ml rekonstituovaného roztoku na 100 kg)	Bez ochranných lhůt Nepoužívat u zvířat produkujících mléko pro lidskou spotřebu

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POZASTAVENÍ NEBO ZAMÍTNUTÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU TILDREN 500 MG LYOFILIZÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU

1. Úvod

TILDREN 500 mg, lyofilizát pro přípravu infuzního roztoku (kyselina tiludronová) je přípravek, který se používá u koní starších 3 let jako pomůcka při léčbě klinických známek chromosti v souvislosti se špánkem v kombinaci s regulovaným zátěžovým režimem.

Neshoda mezi členskými státy týkající se účinnosti přípravku nebyla vyřešena. Podle názoru Belgie a Švédska nebyl v klinické studii provedené v souladu s doporučeným dávkováním prokázán statisticky významný účinek přípravku. Belgie a Švédsko proto usoudily, že vzhledem k tomu, že nebyla dostatečně prokázána účinnost přípravku Tildren, je poměr přínosů a rizik přípravku nepříznivý.

Výbor CVMP byl požádán, aby zhodnotil, zda byla účinnost přípravku Tildren prokázána, a aby stanovil poměr přínosů a rizik.

2. Hodnocení účinnosti přípravku Tildren

Špánek je degenerativní onemocnění kloubů charakterizované remodelačními změnami kostí, poškozením kloubní chrupavky a tvorbou okrajových osteofytů. Takovéto léze v oblasti hlezenního kloubu vyvolávají různé stupně kulhání, často s plíživým nástupem, a v pokročilých stádiích onemocnění vedou k úplné ankylóze postižených kloubů. Koně postižení tímto onemocněním mají často sníženou výkonnost.

Tiludronát patří mezi bisfosfonáty. Hlavní cílovou buňkou je zralý osteoklast, buňka odpovídající za kostní resorpci. Tiludronát se začlení do kostní matrix a osteoklastů, kde ovlivňuje enzymy závislé na ATP, což vede k buněčné smrti. Výsledný účinek inhibice osteoklastů spočívá v potlačení odbourávání kostní tkáně. Vzhledem k tomu, že odbourávání a tvorba kosti jsou dva provázané procesy odpovědné za integritu mechanických vlastností kosti, vede potlačení resorpce druhotně ke zpomalení tvorby kosti a následně ke zpomalení kostní přestavby. Potlačení odbourávání kosti působí tiludronát v případě nadměrné kostní resorpce jako regulátor kostního metabolismu. Předpokládá se, že tiludronát snižuje bolest vzhledem k tomu, že onemocnění kostí se zvýšeným osteoklastickým odbouráváním kostní tkáně je často provázáno bolestí. Tiludronát navíc potlačuje tvorbu enzymů v chondrocytech nebo synoviálních buňkách. Tyto enzymy se účastní odbourávání matrix kloubní chrupavky. Tiludronát působí na makrofágy, a proto má protizánětlivé a protiartritické účinky.

V terénních podmínkách byly provedeny dvě klinické studie. První klinická studie byla provedena v souladu s požadavky správné klinické praxe s cílem stanovit účinnost a snášenlivost kyseliny tiludronové v rámci léčby 3 klinických stavů včetně špánku a porovnat dva dávkovací režimy s léčbou placebem (pouze nosič). Do hodnocení tohoto stanoviska však byli zahrnuti pouze koně trpící špánkem, kteří byli léčeni dávkou 0,1 mg/kg/den po dobu 10 dnů.

Druhá klinická studie byla provedena v souladu s požadavky správné klinické praxe s cílem stanovit účinnost a bezpečnost kyseliny tiludronové podávané v jedné dávce 1 mg/kg t. h. v rámci léčby špánku u koní.

V první studii bylo pro hodnocení účinnosti zvoleno mnoho kritérií včetně skóre chromosti, odpovědi na léčbu, účinku na potlačení bolesti na pohmat, hybnosti končetiny, reakce na fleční test a úroveň aktivity. Prostřednictvím doplňkové analýzy bylo hodnoceno procento koní bez nebo s minimálním stupněm chromosti a procento koní s normálním stupněm aktivity.

Jak v léčené, tak v placebo skupině se chromost zmírnila, avšak mezi skupinami nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl.

Ve druhé studii byla účinnost hodnocena na základě kritérií skóre chromosti a stupně zátěže s ohledem na druh zvířete a kombinaci změn skóre chromosti a stupně zátěže. Získané údaje prokazují účinek léčby na chromost, avšak úloha zátěže v souvislosti s léčbou byla ohodnocena jako nevyřešená. Výrazné zlepšení v placebo skupině se neočekávalo a mohlo být ovlivněno souběžnou léčbou NSAID a specifickým zátěžovým programem.

Na druhou stranu byla léčba přípravkem Tildren spojena s výskytem gastrointestinálních poruch. Analýza pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti nicméně prokázala, že výskyt závažných nežádoucích účinků byl nízký, a výbor CVMP došel k závěru, že v souvislosti s bezpečností přípravku neexistují žádné zásadní obavy.

Výbor zaslal držiteli rozhodnutí o registraci řadu dalších otázek, které se týkaly dávkování, objasnění statistických analýz, současného užívání NSAID a vlivu zátěže.

S ohledem na dávkování držitel odpověděl, že pro koně neexistuje model napodobující špánek a dávka přípravku byla odvozena z modelu kostní resorpce u potkanů pomocí alometrické extrapolace. Dospěli k názoru, že vybraná dávka v kosti vytvářela takové koncentrace, které jsou v rozmezí koncentrací potlačujících odbourávání kosti *in vitro* a že použité FK/FD modelování bylo adekvátní pro odvození farmakologicky účinné dávky pomocí markeru kostní resorpce. Byla zvolena dávka 1 mg/kg vzhledem k tomu, že tlumila odbourávání kosti přibližně ze 75 %.

Pokud jde o současné užívání NSAID, dospěl držitel rozhodnutí o registraci k názoru, že mezi léčenou a placebo skupinou, které současně užívaly léčbu NSAID, neexistují žádné statistické rozdíly, a proto nezahrnul tuto léčbu do statistické analýzy.

Pokud jde o vliv zátěže, byl držitel toho názoru, že aby nemohlo dojít k žádnému ovlivnění objektivního hodnocení účinku léčby přípravkem Tildren, byly rozdíly v zátěži kontrolovány.

Výbor CVMP nicméně dospěl k názoru, že na základě předložených údajů nebyly argumenty uvedené držitelem rozhodnutí o registraci dostatečné k průkazu účinnosti a přetrvávaly obavy týkající se vlivu rozdílných programů zátěže a současného užívání NSAID.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Údaje, které držitel rozhodnutí o registraci poskytl na podporu účinnosti přípravku, vykazují významné nedostatky.

Jelikož chybí jakékoli prokázané přínosy této složky a analýza přínosů a rizik přípravku Tildren tak musí být nepříznivá, představuje nepřijatelně závažné riziko pro zdraví lidí či zvířat nebo pro životní prostředí.

PODMÍNKA PRO ODVOLÁNÍ POZASTAVENÍ REGISTRACE

Účinnost přípravku Tildren v rámci léčby špánku u koní by měla být prokázána prostřednictvím předložení odpovídajících údajů z terénu, které by jasně prokázaly, že podávání přípravku ve vhodné dávce přináší konkrétní přínos nesouvisející se současným užíváním NSAID nebo specifickými zátěžovými programy pro koně.