

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**ИМЕ, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, СЪДЪРЖАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ,
ЖИВОТИНСКИ ВИДОВЕ, НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА
РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА**

Държава-членка	Заявител или притежател на разрешителното за пускане на пазара	Търговско име на продукта	Лекарствена форма	Съдържание на лекарствен продукт	Животински видове	Честота и начин на приложение	Препоръчвана доза
Нидерландия, Австрия, Белгия, Дания, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Ирландия, Италия, Люксембург, Норвегия, Полша, Португалия и Испания.	Le Vet B.V. Нидерландия	Equimestin	Перорален гел	12 mg/g	Коне	Перорална употреба. Еднократно приложение на 0,2 mg ивермектин (ivermectin) на kg телесно тегло. В зависимост от епидемиологичната ситуация трябва да се приложи повторно лечение, но с интервал, не по-малък от 30 дни	Еднократно приложение на 0,2 mg ивермектин (ivermectin) на kg телесно тегло.

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ИЗВОДИ

НАУЧНИ ИЗВОДИ

Настоящото заявление не може да се разглежда като задоволително, тъй като няма научна база, върху която да се издаде разрешително с предложеното обобщение на характеристиките на продукта.

Не са представени данни относно ефикасността срещу ектопаразитите.

Формулировката на предложението за точка 4.2 от обобщението на характеристиките на продукта не е подкрепена. Изразът „Лечението на гастроинтестиналните ендопаразитни инфекции при коне” означава, че **всички** гастроинтестинални ендопаразитни инфекции при конете се лекуват с този продукт; „особено” означава, че продуктът има специфично действие срещу изброените видове. Не е практично за обобщение на характеристиките на продукта за конско антихелминтно лекарство средство да се посочват индикации за употреба на продукта само срещу 5 специфични паразита, които не включват *Strongylus* genus, който е от значение при конете, а трябва да съдържа данни, че продуктът е ефикасен срещу по-голяма популация от паразити. Поради това този продукт няма да се смята за взаимозаменяем с други продукти, съдържащи ивермектин, които вече са на пазара.

Предложените индикации не могат да бъдат приети. Например, ефектът срещу едрите стронгии, които са важни паразити при конете, не се потвърждава от представените данни и освен това, тъй като ефектът върху фаза L4 при малките стронгии не се поддържа, периодът между необходимото профилактично обезпаразитяване ще бъде значително скъсен. Ивермектин съдържащите пасти/перорални гелове за коне са добре представени на пазара и предписващият/собственикът на животното ще очаква Equimectin да бъде взаимозаменяем с другите налични продукти от класа на авермектин. Това не е било доказано и всъщност показанието е толкова ограничено, че продуктът не би могъл да бъде използван за рутинно обезпаразитяване при конете. Така че предложението от притежателя на разрешителното за пускане на пазара (ПРП) въпреки че е научно оправдано, на практика е много съмнително.

Взаимозаменяемостта с другите продукти, съдържащи ивермектин, не може да бъде приета, поради следните причини:

Документацията, представена с това заявление, съдържа литература, отнасяща се до употребата на основния продукт Eqvalan, сравнително фармакокинетично проучване, използващо Equimectin и Eqvalan, и допълнително клинично полево проучване.

По време на процедурата за справка е установено, че с представеното проучване на биоеквивалентността не може да се определи биоеквивалентността (според определението в настоящето ръководство EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL), но според сравнителните фармакокинетични данни е възможно бионаличността на изследваният продукт в организма да е по-малка от тази на еталонния продукт. Поради това не може да се потвърди, че библиографските данни за Eqvalan са приложими за изследвания продукт. Данните за остатъчните вещества са недостатъчни и поради това периодът на оттегляне е определен неправилно.

В подкрепа на ефикасността на продукта е представено едно полево проучване. В отговорите на притежателя на разрешителното за пускане на пазара няма отправки към проучването, което е в основата на таблиците с резултати. Приема се, че таблиците, представени в досието с отговорите, се отнасят до резултатите от полевого проучване, представено в първоначалното досие, но тогава тези данни са неточни и следователно неподходящи поради следните причини:

- Основният критерий, използван за сравнение на ефекта, е намаляването на броя на яйцата/идентификация на ларвите или броя на паразитите в изследванията за уточняване на дозата. Процедурата на изследването не следва методите за контролирано или критично изследване. Това не е в съгласие с препоръките на настоящия документ ръководство (CVMP/VICH/832/99), „когато фармакокинетичните параметри не могат да покажат връзка с ефективността, ще бъдат необходими две проучвания за уточняване на дозата, които използват паразит за определяне на границите на дозата за терапевтични нужди.” При

проучванията за уточняване на дозата „се препоръчват поне две контролирани проучвания или, когато е възможно, проучвания за уточняване на критичната доза.” Би могло да се претендира за ефикасност, ако въз основа на пресмятането на геометричните средни числа, ефективността срещу всеки паразит, обявен върху етикета, е 90% или по-голяма, и има статистически значими разлики в броя на паразитите между контролните и лекуваните коне.

- Таблиците, включени в досието на отговорите, не посочват за кои паразити се отнасят и няма разделяне по видове паразити.

- Паразитът, определящ границите на дозата, не е точно посочен или избран. Известно е, че *Parascaris equorum* е изградил потенциална резистентност към ивермектин, но най-голям брой *P. equorum* могат да бъдат намерени в пасящи коне на възраст 3-18 месеца. Най-младият кон, включен в полевото проучване, е на възраст 16 месеца. *Parascaris equorum* е трябвало да бъде избран като паразит, определящ границите на дозата.

- Въз основа на вида на провежданото проучване, не е започнато фоново наблюдение на понитата, включени в проучването, поради това съответствието на инфекциите не може да бъде документирано. Невъзможно е да се определи броят на конете със съответно на инфекцията предварително лечение, тъй като не е включена група за отрицателен контрол.

- Броят на включените коне е твърде малък за получаване на значими резултати. Насоките на Световната асоциация за напредък във ветеринарната паразитология (WAAVP) посочват, че при полево проучване трябва да бъдат получени данни от групи от поне 100 коня на 3 различни полета.

- Това не е мултицентрово проучване.

- Средната доза на прилагания изследван продукт е постоянна и значително по-голяма (40%, 0,278 mg/kg) от препоръчаната лечебна доза. Ефикасността трябва да бъде изследвана при най-малката препоръчвана доза. Установено е, че дозата на Eqvalan при полевото проучване е 10% по-висока от посочената.

- Изследваният продукт е показал по-ниска бионаличност в сравнение с Eqvalan, цитирания еталонен продукт, по време на проучването за биоеквивалентността, като изследваният продукт е прилаган в по-голяма от препоръчаната лечебна доза при полевото проучване. Поради това, ако продуктът се прилага в рамките на препоръчаната доза, има вероятност неефикасност и потенциал за антихелминтна резистентност.

- Въпреки че не е доказано по-ниско качество от Eqvalan, това сравнение не е призната мярка за ефикасност на нов продукт. Относителното намаление на броя на яйцата за грам фекалии при изследвания продукт е изчислено като 88,2% на 3-тия ден срещу яйцата от вида стронгилус и 88,2% на 8-мия ден. При яйцата от вида параскарис резултатите са 50% до 3-тия ден и 65,2% до 8-мия ден. Резултатите за ефикасността на Eqvalan, измерени по този начин, също са под 90%. Резултатите не са разделени за отделните видове паразити. Резултатите са под приетите 90% или по-високи, и тъй като няма контролна група за статистическо сравнение на разликите в броя на паразитите, който трябва да е значителен при $p < 0,05$, от това проучване не е възможно да се определи ефикасността на Equimectin. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара провери отново данните от това проучване и уточни, че на 6-тия ден след лечението не са открити ларви нито на малки, нито на едри стронгили в минимално количество от 25 грама фекалии, което означава 100% ефикасност при всички животни, а повторно изчислената ефективност срещу Strongylides е $>> 90\%$ на 2-рия и 7-мия ден след лечението. Въз основа на проведения критичен тест, ефикасността срещу *Parascaris* е 100%. Изчисленията на относителното намаление на яйцата не отразяват тези находки, особено по отношение на *P. equorum*. Без некропсия или голям размер на пробата е невъзможно да се извлекат никакви значими изводи от това проучване относно ефикасността на Equimectin.

Комитетът, разглеждал въпроса, заключава, че въз основа на наличните данни за Equimectin не е била доказана биеквивалентност с еталонния продукт. Не е доказана ефикасността на продукта за лечение на ендо- и ектопаразитни инфекции. Дори промененото показание за лечение на гастроинтестиналните ендopаразитни инфекции при конете не се доказва с представените данни.

Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) препоръчва отказ от издаване на разрешително за пускане на пазара и прекратяване на разрешителното за пускане на пазара, където е издадено.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

УСЛОВИЕ ЗА ПО-ДОБРО ПРЕДСТАВЯНЕ НА СУСПЕНЗИЯТА

УСЛОВИЕ ЗА ПО-ДОБРО ПРЕДСТАВЯНЕ НА СУСПЕНЗИЯТА

При този вид заявление биоеквивалентността с първоначалния продукт трябва да бъде доказана с подходящо проучване върху бионаличността или да бъдат представени задоволителни данни относно остатъците и ефикасността, като резултатите от това проучване или тези данни трябва да бъдат представени на съответните национални власти за допълнителна оценка.