

ANHANG I

**BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES ARZNEIMITTELS,
TIERARTEN, ARTEN DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Niederlande, Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Luxemburg, Norwegen, Polen, Portugal und Spanien	Le Vet B.V. Niederlande	Equimectin	Gel zum Eingeben	12mg/g	Pferde	Orale Anwendung. Eine einzelne Anwendung von 0,2 mg Ivermectin pro kg Körpergewicht. Eine Wiederholungsbehandlung sollte je nach epidemiologischer Situation, jedoch nicht in einem Abstand von weniger als 30 Tagen erfolgen.	Eine einzelne Anwendung von 0,2 mg Ivermectin pro kg Körpergewicht.

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der aktuelle Antrag kann nicht als zufrieden stellend betrachtet werden, weil keine wissenschaftliche Grundlage gegeben ist, auf der eine Genehmigung mit der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC) erteilt werden könnte.

Es wurden keine Daten bezüglich der Wirksamkeit gegen Ektoparasiten vorgelegt.

Der vorgeschlagene Wortlaut für Abschnitt 4.2 der SPC wird nicht untermauert. Die Aussage 'Die Behandlung von gastrointestinalen Endoparasiteninfektionen bei Pferden' impliziert, dass **alle** gastrointestinalen Endoparasiteninfektionen bei Pferden mit diesem Arzneimittel behandelt werden; 'particularly' (besonders) bedeutet, dass das Arzneimittel eine spezifische Wirkung gegen die aufgeführten Spezies hat. Es ist nicht praktikabel, dass in einer SPC für ein Wurmmittel für Pferde nur die Anwendung des Arzneimittels gegen 5 spezifische Parasiten, die nicht die bei Pferden wichtige Gattung *Strongylus* einschließen, angegeben wird, gleichzeitig aber impliziert wird, dass das Arzneimittel gegen ein breiteres Spektrum von Parasiten wirksam ist. Deshalb wäre dieses Arzneimittel nicht als austauschbar gegen andere, bereits auf dem Markt befindliche Arzneimittel, die Ivermectin enthalten, anzusehen.

Das vorgeschlagene Anwendungsgebiet kann nicht akzeptiert werden. Die Wirkung z. B. gegen die großen Strongyliden als wichtige Parasiten beim Pferd wird durch die vorgelegten Daten nicht belegt, und darüber hinaus wird, da die Wirkung auf das L4-Stadium der kleinen Strongyliden nicht nachgewiesen wird, der Abstand zwischen den notwendigen prophylaktischen Entwurmungen erheblich verkürzt. Pasten/Gele zum Eingeben, die Ivermectin enthalten, für Pferde sind auf dem Markt gut etabliert, und der Verordner/Tierhalter würde erwarten, dass Equimectin und die anderen verfügbaren Präparate aus der Klasse der Avermectine austauschbar wären. Dies ist nicht gezeigt worden, und das Anwendungsgebiet ist so eingeschränkt, dass das Arzneimittel nicht zur routinemäßigen Entwurmung beim Pferd verwendet werden könnte. Somit bleibt der Antrag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der zwar wissenschaftlich begründet ist, praktisch sehr fragwürdig.

Die Austauschbarkeit mit anderen Arzneimitteln, die Ivermectin enthalten, kann aus folgenden Gründen nicht anerkannt werden:

Die mit diesem Antrag eingereichten Unterlagen bestehen aus Literatur über die Anwendung des Originalarzneimittels Eqvalan, einer vergleichenden pharmakokinetischen Studie mit Equimectin und Eqvalan sowie einer zusätzlichen klinischen Feldstudie.

Während des Befassungsverfahrens wurde festgestellt, dass die vorgelegte Bioäquivalenzstudie nicht ausreichte, um die Bioäquivalenz (gemäß der Definition in der aktuellen Leitlinie EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL) nachzuweisen, doch gemäß den pharmakokinetischen Vergleichsdaten ist es möglich, dass das Prüfpräparat systemisch weniger bioverfügbar ist als das Referenzarzneimittel. Deshalb kann die Relevanz der bibliografischen Daten von Eqvalan für das Prüfpräparat nicht bestätigt werden. Die vorgelegten Rückstandsdaten waren unzureichend, und die Wartezeit ist deshalb unzureichend belegt.

Es wurde eine einzige Feldstudie zur Stützung der Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt. In den Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird nicht auf die Studie verwiesen, aus der die Ergebnistabellen hervorgingen. Wenn man annimmt, dass sich die im Antwortdossier vorgelegten Tabellen auf die Ergebnisse der Feldstudie, die im ursprünglichen Dossier vorgelegt wurde, beziehen, so sind diese Daten unzureichend und daher aus folgenden Gründen irrelevant:

- Das Hauptkriterium für einen Wirkungsvergleich ist die Reduktion der Eizahl bzw. der Larvennachweis oder die Parasitenzahl in Dosisbestätigungsstudien. Das Prüfverfahren entsprach nicht den Methoden für eine kontrollierte oder kritische Prüfung. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (CVMP/VICH/832/99): ...'where pharmacokinetic parameters cannot demonstrate a relationship with effectiveness, two dose confirmation studies using the dose limiting parasite for therapeutic claims will be needed.' (...wenn pharmakokinetische Parameter

keinen Zusammenhang mit der Wirksamkeit belegen können, sind zwei Dosisbestätigungsstudien unter Verwendung des dosislimitierenden Parasiten für therapeutische Angaben erforderlich.) Für Dosisbestätigungsstudien werden mindestens zwei kontrollierte oder, gegebenenfalls, entscheidende Dosisbestätigungsstudien empfohlen ('at least two controlled or, where appropriate, critical dose confirmation studies are recommended'). Eine Wirksamkeit könnte behauptet werden, wenn die Wirkung gegen jeden in der Gebrauchsinformation angegebenen Parasiten auf der Basis der Berechnung von geometrischen Mittelwerten 90 % oder mehr betrüge und ein statistisch signifikanter Unterschied in den Parasitenzahlen zwischen Kontroll- und behandelten Pferden bestünde.

- Die im Antwortdossier enthaltenen Tabellen geben nicht an, auf welche Parasiten sie sich beziehen, und die verschiedenen Parasitenspezies werden nicht aufgeschlüsselt.

- Der dosislimitierende Parasit war nicht angegeben bzw. ausgewählt worden. Es ist bekannt, dass sich in *Parascaris equorum* Resistenzen gegen Ivermectin entwickeln können, doch die höchste Zahl an *P. equorum* findet sich oft bei Weidepferden im Alter von 3-18 Monaten. Das jüngste Pferd im Feldversuch war 16 Monate alt. *Parascaris equorum* hätte als dosislimitierender Parasit ausgewählt werden müssen.

- Aufgrund der Art der durchgeführten Studie wurde die Hintergrundexposition der in die Prüfung einbezogenen Ponys nicht angegeben, weshalb die Adäquatheit der Infektionen nicht dokumentiert werden kann. Die Anzahl der Pferde mit adäquater Infektionsvorbehandlung kann nicht bestimmt werden, weil die Studie keine negative Kontrollgruppe enthielt.

- Die Anzahl der rekrutierten Pferde war zu niedrig, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die WAAVP-Richtlinien legen fest, dass für eine Feldstudie Daten von mindestens 100 Pferden in je drei verschiedenen Bereichen gewonnen werden sollten.

- Es handelte sich nicht um eine multizentrische Studie.

- Die mittlere Dosis des verabreichten Prüfearzneimittels war durchweg erheblich höher (um 40 %, 0,278 mg/kg) als die empfohlene Behandlungsdosis. Die Wirksamkeit hätte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis untersucht werden müssen. Die Dosis von Eqvalan in der Feldstudie erwies sich als 10 % höher als angegeben.

- Das Prüfearzneimittel zeigte in der Bioäquivalenzstudie eine niedrigere Bioverfügbarkeit als Eqvalan, das genannte Referenzarzneimittel, und das Prüfearzneimittel wurde in der Feldstudie in einer höheren als der empfohlenen Behandlungsdosis verabreicht. Wenn das Arzneimittel in der empfohlenen Dosis verabreicht wird, besteht deshalb die Möglichkeit einer mangelnden Wirksamkeit und der Entwicklung einer Resistenz gegen das Anthelmintikum.

- Es wurde zwar eine Nichtunterlegenheit gegenüber Eqvalan belegt, doch dies ist kein anerkanntes Maß für die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels. Die berechneten relativen Verringerungen der Anzahl an Eiern pro Gramm Kot für das Prüfearzneimittel betrugen 88,2 % gegen Strongylus-Eier am 3. Tag und 88,2 % am 8. Tag. Für Parascaris-Eier betrugen die Ergebnisse 50 % nach 3 Tagen und 65,2 % nach 8 Tagen. Die Ergebnisse für die auf diese Weise gemessene Wirksamkeit von Eqvalan lagen ebenfalls unter 90 %. Die Ergebnisse wurden nicht für die einzelnen Parasitenspezies aufgeschlüsselt. Diese Ergebnisse lagen unter den akzeptierten mindestens 90 %, und da es keine Kontrollgruppe gab für einen statistischen Vergleich der Unterschiede in den Parasitenzahlen, die bei einem Niveau von $p < 0,05$ signifikant sein sollten, ist es nicht möglich, die Wirksamkeit von Equimectin anhand dieser Studie zu bestimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen untersuchte die Daten dieser Studie erneut und stellte fest, dass am 6. Tag nach der Behandlung weder kleine noch große Strongylidenlarven in einer Mindestmenge von 25 Gram Kot nachweisbar waren, was auf eine 100%ige Wirksamkeit bei allen Tieren hindeutet, und die neu berechnete Wirksamkeit gegen Strongylide beträgt $>> 90 %$ am 2. und 7. Tag nach der Behandlung. Gemäß dem durchgeführten kritischen Test betrug die Wirksamkeit gegen Parascaris 100 %. In den Berechnungen der relativen Verringerung der Eizahl kommen diese Befunde nicht zum Ausdruck, vor allem was *P. equorum* betrifft. Ohne Nekropsie oder große Stichprobengröße ist es nicht möglich,

aussagefähige Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit von Equimectin aus dieser Studie zu ziehen.

Der Ausschuss kam nach Prüfung der Angelegenheit zu dem Ergebnis, dass auf der Grundlage der verfügbaren Daten für Equimectin die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel nicht belegt wurde. Die Wirksamkeit des Arzneimittels bei der Behandlung von Endo- und ektoparasitären Infektionen wurde nicht nachgewiesen. Auch die geänderte Indikation für die Behandlung von gastrointestinalen endoparasitären Infektionen bei Pferden wurde mit den vorgelegten Daten nicht belegt.

Der CVMP empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und ggf. das Ruhen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Equimectin.

ANHANG III

BEDINGUNG FÜR DIE AUFHEBUNG DES RUHENS DER GENEHMIGUNG

BEDINGUNG FÜR DIE AUFHEBUNG DES RUHENS DER GENEHMIGUNG

Die Bioäquivalenz mit dem Originalarzneimittel sollte durch eine geeignete Bioverfügbarkeitsstudie nachgewiesen werden, oder es sollten adäquate Daten bezüglich der Rückstände und der Wirksamkeit für diese Art von Antrag vorgelegt werden, und die Ergebnisse dieser Studie bzw. diese Daten sollten der zuständigen nationalen Behörde zur weitergehenden Bewertung vorgelegt werden.