

I LISA

**RAVIMI NIMETUS, RAVIMVORM, TUGEVUS, LOOMALIIK, MANUSTAMISVIIS JA
MÜÜGILOA HOIDJA**

Liikmesriik	Taotleja või müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Madalmaad, Austria, Belgia, Taani, Soome, Prantsusmaa, Saksamaa, Kreeka, Ungari, Iirimaa, Itaalia, Luksemburg, Norra, Poola, Portugal ja Hispaania.	Le Vet B.V. Madalmaad	Equimectin	Suukaudne geel	12 mg/g	Hobune	Suukaudne. Ühekordne manustamine 0,2 mg ivermektini kehamassi kg kohta. Kordusravi tuleb teha olenevalt epidemioloogilisest olukorrast, kuid mitte vähem kui 30-päevase intervalliga	Ühekordne manustamine 0,2 mg ivermektini kehamassi kg kohta.

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Praegust taotlust ei saa lugeda rahuldavaks, sest kavandatava ravimi omaduste kokkuvõttel müügiloo andmiseks puudub teaduslik alus.

Andmeid ei ole esitatud ektoparasiitide vastase efektiivsuse kohta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.2 kavandatavat sõnastust ei ole tõendatud. Väide „Endoparasiitidest põhjustatud seedetrakti infektsioonide ravi hobustel” näitab, et selle ravimiga ravitakse hobustel **kõiki** endoparasiitidest põhjustatud seedetrakti infektsioone; „eelkõige” näitab, et ravimil on spetsiifiline toime loetletud liikide suhtes. Hobuste ussitõrjeravimi ravimi omaduste kokkuvõttes ei ole praktika seisukohalt otstarbekas märkida ära ravimi kasutamist ainult 5 spetsiifilise parasiidi suhtes, mille hulka ei kuulu hobuste jaoks tähtis perekond *Strongylus*, kuid samas mainida, et ravim on efektiivne parasiitide mitme perekonna liikide vastu. Seda ravimit ei saa seepärast lugeda samaväärseks teiste juba müügilolevate ivermektiini sisaldavate ravimitega.

Kavandatavat näidustust ei saa aktsepteerida. Praegused andmed ei tõenda toimet näiteks suurte *Strongylus*-parasiitide vastu, mis on hobuste ravis olulised, ning pealegi, kuna ei ole tõendatud toimet väikeste *Strongylus*-parasiitide L4-stadiumile, lühendab see oluliselt vajalike profülaktiliste ussitõrjete vahelisi aegu. Ivermektiini sisaldavad pastad ja geelid hobustele on turul hästi juurdunud ning ravimi määraja ja loomaomanik eeldaksid, et Equimectin on teiste avermektiinide klassi müügilolevate ravimitega samaväärne. Seda ei ole tõestatud ning näidustus on tegelikult nii piiratud, et seda ravimit ei saaks kasutada hobusel rutiinseks ussitõrjeks. Seega on müügiloo hoidja ettepanekul, mis on küll teaduslikult põhjendatud, väga küsitav praktiline väärtus.

Ravimit ei saa pidada teiste ivermektiini sisaldavate ravimitega samaväärseks järgmistel põhjustel:

Kõnealuse taotlusega esitatud dokumentatsioon koosneb kirjandusest, milles viidatakse originaalravimi Eqvalan kasutamisele, Equimectini ja Eqvalani võrdlevale farmakokineetilisele uuringule ja täiendavale kliinilisele väliuuringule.

Esildise läbivaatamisel määrati kindlaks, et esitatud bioekvivalentsuse uuring ei näidanud piisavat bioekvivalentsust (mis on määratletud kehtivas suunises EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL), kuid võrdlevate farmakokineetiliste andmete põhjal on võimalik, et uuringuravimil on võrdlusravimiga võrreldes väiksem süsteemne biosaadavus. Seega ei saa Eqvalani käsitlevate bibliograafiliste andmete asjakohasust uuringuravimi suhtes kinnitada. Esitatud andmed ravimijääkide kohta olid ebapiisavad ja keeluaeg ei ole seetõttu piisavalt tõestatud.

Ravimi efektiivsuse tõendamiseks esitati ainult üks väliuuring. Müügiloo hoidja vastustes ei viidata uuringule, mille põhjal tulemuste tabelid on koostatud. Kui eeldada, et vastuste toimikus sisalduvates tabelites viidatakse algses toimikus esitatud väliuuringu tulemustele, on need andmed ebapiisavad ja seega mitteasjakohased järgmistel põhjustel:

- Põhikriteeriumina toime efektiivsuse võrdlemiseks kasutatakse annust kinnitavates uuringutes munade arvu vähenemist või tuvastatud vastsete või parasiitide arvu. Uuringu protseduuris ei järgitud kontrollitud või kriitilise uuringu meetodeid. See ei vasta kehtivas suunises (CVMP/VICH/832/99) antud soovitudele: „Kui seost efektiivsusega ei saa näidata farmakokineetiliste parameetrite abil, on vaja läbi viia kaks annust kinnitavat uuringut, kasutades ravi kohta esitatud väidete tõendamiseks annust piiravat parasiiti.” Annust kinnitavate uuringute kohta: „On soovitatav läbi viia vähemalt kaks kontrollitud või vajaduse korral kriitilist annust kinnitavat uuringut.” Efektiivsust võib väita, kui efektiivsus iga märgistusel kirjas oleva parasiidi suhtes on geomeetrilise keskmise põhjal arvatuna vähemalt 90% ning kontrollrühmas ja ravitud hobuste rühmas on parasiitide arvukus statistiliselt oluliselt erinev.

- Vastuse toimikus sisalduvates tabelites ei näidata, millistele parasiitidele viidatakse, ja eraldi andmeid parasiidiliikide kohta ei ole esitatud.

- Ei ole mainitud ega valitud annust piiravat parasiiti. *Parascaris equorum* võib teatavasti muutuda ivermektiini suhtes resistentseks, kuid *P. equorum*'i hulk võib olla kõige suurem 3–18 kuu vanustel

karjamaal peetavatel hobustel. Noorim väliuuringu hobune oli 16-kuune. *Parascaris equorum* oleks tulnud valida annust piiravaks parasiidiks.

- Läbiviidud uuringu liiki arvestades ei olnud märgitud uuringus osalenud ponide varasemat ravi, seepärast ei saa infektsioonide piisavust dokumenteerida. Infektsioonide piisava eelraviga hobuste arvu ei ole võimalik kindlaks määrata, sest negatiivne kontrollrühm puudus.

- Uuringusse võetud hobuste arv oli liiga väike, et tulemustel võiks olla tähendust. Veterinaarparasitoloogia Edendamise Maailmaliidu (WAAVP) suunistes märgitakse, et väliuuringus tuleb kasutada 3 eri piirkonnast igast vähemalt 100 hobuse andmeid.

- See ei olnud mitmekeskuseline uuring.

- Uuringuravimi keskmine manustatud annus oli soovituslikust raviannusest järjekindlalt ja oluliselt suurem (40%, 0,278 mg/kg). Efektiivsust oleks pidanud uurima väikseima soovitusliku annusega. Väliuuringus kasutatud Eqvalani annus osutus ettenähtud annusest 10% suuremaks.

- Bioekvivalentsuse uuringus oli uuringuravimi biosaadavus väiksem kui esitatud võrdlusravimil Eqvalanil ja väliuuringus manustati uuringuravimit soovitatud raviannusest suuremas annuses. Seega võib ravimi manustamisel soovitatud annusemääraga olla ravim ebaefektiivne ja ussitõrjevahendi vastu võib tekkida resistentsus.

- Kuigi näidati, et ravim ei ole Eqvalanist halvem, ei ole see tunnustatud viis uue ravimi efektiivsuse mõõtmiseks. Uuringuravimi kasutamisel oli munade arvu vähenemine rooja grammi kohta *Strongylus*'e tüüpi munade puhul 3. päeval 88,2% ja 8. päeval 88,2%. *Parascaris*'e tüüpi munade puhul oli tulemus 3. päevaks 50% ja 8. päevaks 65,2%. Ka Eqvalani kasutamisel olid samal viisil mõõdetud efektiivsuse tulemused alla 90%. Tulemusi ei näidatud iga parasiidiliigi kohta eraldi. Need tulemused olid madalamad aktsepteeritavast vähemalt 90% tasemest. Samuti puudus kontrollrühm, millega parasiitide arvukuse erinevusi statistiliselt võrrelda, need peaksid olema olulised tasemel $p < 0,05$, seega ei ole võimalik Equimectini efektiivsust selle uuringuga kindlaks määrata. Müügiloa hoidja vaatas selle uuringu andmed uuesti läbi ja väitis, et 6. ravijärgsel päeval ei leitud rooja 25 g vähimkoguses väikesi ega suuri *Strongylus*'e vastseid, mis näitas 100% efektiivsust kõikidel loomadel, ja arvutas *Strongylus*'e vastaseks efektiivsuseks 2. ja 7. päeval pärast ravi nüüd $>> 90%$. Läbiviidud kriitilise uuringu põhjal oli *Parascaris*'e vastane efektiivsus 100%. Arvutused munade suhtelise arvu vähenemise kohta neid tulemusi ei kajasta, eriti *P. equorum*'i puhul. Nekropsia või ulatusliku valimita ei ole võimalik teha sellest uuringust Equimectini efektiivsuse kohta mõttekaid järeldusi.

Komitee otsustas pärast küsimuse läbivaatamist, et olemasolevate andmete põhjal ei ole tõestatud Equimectini bioekvivalentsust võrdlusravimiga. Ravimi efektiivsust endo- ja ektoparasiitidest põhjustatud infektsioonide ravis ei ole tõestatud. Esitatud andmetega ei tõestatud ka muudetud näidustust hobuste seedetrakti endoparasiitidest põhjustatud infektsioonide raviks.

Veterinaarravimite komitee soovitas keelduda Equimectinile müügiloa andmisest ja vajaduse korral selle müügiloa peatada.

III LISA

MÜÜGILOA PEATAMISE LÕPETAMISE TINGIMUS

MÜÜGILOA PEATAMISE LÕPETAMISE TINGIMUS

Bioekvivalentsust võrdlusravimiga tuleb tõestada asjakohase biosaadavusuuringuga või esitada piisavalt andmeid ravimijääkide ja efektiivsuse kohta seda liiki kasutamisel ning esitada see uuring või need andmed edasiseks hindamiseks asjaomasele riiklikule asutusele.