

ALLEGATO I

**NOME, FORMA FARMACEUTICA, CONCENTRAZIONE DEL MEDICINALE, SPECIE
ANIMALI, VIE DI SOMMINISTRAZIONE E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Paesi Bassi, Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Norvegia, Polonia, Portogallo, Spagna e Ungheria	Le Vet B.V. Paesi Bassi	Equimectin	Gel orale	12 mg/g	Cavallo	Uso orale. Un'unica somministrazione di 0,2 mg di ivermectina per kg di peso corporeo. L'eventuale ritrattamento potrà avvenire in base alle condizioni epidemiologiche ma non prima che siano passati 30 giorni dal precedente trattamento.	Un'unica somministrazione di 0,2 mg di ivermectina per kg di peso corporeo.

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

La presente richiesta non può essere giudicata soddisfacente perché manca delle basi scientifiche necessarie per la concessione dell'autorizzazione con il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto.

Non sono stati forniti dati sull'efficacia contro gli ectoparassiti.

La formulazione della sezione 4.2 proposta del riassunto delle caratteristiche del prodotto non è suffragata. L'affermazione 'Il trattamento delle infezioni gastrointestinali da endoparassiti nel cavallo' implica che il prodotto cura **tutte** le infezioni gastrointestinali nel cavallo causate da endoparassiti; 'particolarmente' implica che il prodotto esplica un'azione specifica contro le specie elencate. Non è possibile per il riassunto delle caratteristiche del prodotto di un antelmintico per il cavallo indicare che il prodotto è utile solo contro 5 parassiti specifici tra i quali non rientra il genere *Strongylus*, genere di particolare importanza per il cavallo, lasciando contemporaneamente intendere che il prodotto è efficace contro una popolazione più vasta di parassiti. Pertanto il prodotto non potrebbe essere considerato equivalente ad altri prodotti a base di ivermectina già presenti sul mercato.

L'indicazione proposta non può quindi essere accettata. L'efficacia contro, ad esempio, i grandi strongili, importanti parassiti del cavallo, non è suffragata dai dati presentati; inoltre, non essendo comprovata l'efficacia sullo stadio L4 dei piccoli strongili, l'intervallo tra i necessari trattamenti di profilassi antelmintica risulta significativamente ridotto. Dato che le paste e i gel orali per il cavallo a base di ivermectina costituiscono un rimedio consolidato presente sul mercato, il veterinario o il proprietario del cavallo sarebbero indotti a ritenere che Equimectin sia equivalente agli altri prodotti disponibili a base di avermectina. Ma tale equivalenza non è stata dimostrata, tanto più che l'indicazione è talmente limitata che il prodotto non sarebbe utilizzabile per l'ordinaria devermificazione del cavallo. Per questo motivo la proposta avanzata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sebbene giustificata dal punto di vista scientifico, rimane nella pratica alquanto discutibile.

In base a quanto esposto di seguito, non è possibile accettare il principio dell'equivalenza con altri prodotti a base di ivermectina.

La documentazione presentata a corredo della richiesta è costituita da pubblicazioni sull'uso del medicinale originario (Eqvalan), da uno studio di confronto sulla farmacocinetica di Equimectin ed Eqvalan e da un ulteriore studio clinico sul campo.

Nel corso della procedura di deferimento è stato accertato che lo studio presentato sulla bioequivalenza era inadeguato per dimostrare la bioequivalenza (così come definita nell'attuale documento di orientamento EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL) anche se è comunque possibile, in base ai dati dello studio comparativo sulla farmacocinetica, che il prodotto in esame abbia sistematicamente una biodisponibilità inferiore rispetto al prodotto di riferimento. Pertanto non è possibile confermare che i dati bibliografici relativi ad Eqvalan siano validi anche per il prodotto in esame. I dati forniti sui livelli di residui sono insufficienti e pertanto il periodo di sospensione indicato non è sufficientemente suffragato.

A dimostrazione dell'efficacia del prodotto è stato presentato un unico studio sul campo. Nelle risposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non viene indicato lo studio dal quale derivano le tabelle dei risultati. È presumibile che le tabelle presentate nel dossier di risposta si riferiscano ai risultati dello studio di campo presentato nel dossier originale, nel qual caso i dati sarebbero inadeguati e quindi senza valore per i seguenti motivi:

- Il principale criterio usato per il confronto dell'efficacia è la riduzione della conta delle uova e l'identificazione delle larve oppure la conta dei parassiti negli studi di conferma delle dosi. La procedura impiegata per il test non ha seguito i metodi previsti per i test controllati o critici. Ciò non è conforme alle raccomandazioni del documento di orientamento attualmente in vigore (CVMP/VICH/832/99) laddove dice che "qualora i parametri farmacocinetici siano tali da non poter dimostrare l'esistenza di un rapporto di efficacia, sono necessari [...] due studi di conferma delle dosi che impieghino il parassita dose-limitante per le indicazioni terapeutiche". Per quanto riguarda gli

studi di conferma delle dosi “si raccomandano [...] almeno due studi controllati o, se del caso, studi di conferma della dose critica”. Il prodotto può essere definito efficace se l'efficacia contro ciascun parassita indicato in etichetta è almeno del 90% in base al calcolo delle medie geometriche e se emerge una differenza statisticamente significativa nel numero dei parassiti tra i cavalli di controllo e quelli trattati.

- Le tabelle inserite nel dossier di risposta non indicano a quali parassiti si fa riferimento e non viene fornito il dettaglio per specie di parassita.

- Il parassita dose-limitante non è stato indicato o selezionato. È noto che il *Parascaris equorum* è potenzialmente in grado di diventare resistente all'ivermectina, tuttavia il numero massimo di *P. equorum* è riscontrabile nei cavalli al pascolo di 3-18 mesi, mentre il cavallo più giovane incluso nello studio sul campo aveva 16 mesi. Come parassita dose-limitante avrebbe dovuto essere scelto il *Parascaris equorum*.

- In base al tipo di studio condotto, non è stata indicata l'esposizione di fondo dei pony inclusi nello studio, pertanto non è possibile documentare la congruità delle infezioni. Non essendo stato inserito alcun gruppo di controllo negativo è impossibile stabilire il numero dei cavalli con un adeguato pretrattamento anti-infezione.

- Il numero dei cavalli inseriti nello studio è insufficiente per ottenere risultati significativi. Le linee guida WAAVP indicano che per gli studi sul campo sono necessari i dati di almeno 100 cavalli per ciascuna di 3 diverse aree.

- Quello presentato non è uno studio multicentrico.

- Il prodotto di studio è stato somministrato ad una dose media sistematicamente e significativamente superiore (del 40%, pari a 0,278 mg/kg) alla dose raccomandata per il trattamento, mentre l'efficacia avrebbe dovuto essere studiata alla minima dose raccomandata. È emerso che la dose di Eqvalan usata nello studio sul campo era superiore del 10% alla dose indicata.

- Nel corso dello studio sulla bioequivalenza il prodotto in esame ha mostrato una minore biodisponibilità rispetto ad Eqvalan, il prodotto di riferimento, e nel corso dello studio sul campo è stato somministrato a dosi superiori alla dose raccomandata per il trattamento. Pertanto il prodotto somministrato nel dosaggio raccomandato potrebbe non essere efficace e potrebbe aversi una resistenza agli antielmintici.

- Anche se è stato dimostrato che il prodotto non è inferiore ad Eqvalan, ciò non costituisce un criterio riconosciuto per misurare l'efficacia di un nuovo prodotto. La riduzione relativa nel numero di uova indotta dal prodotto in esame per grammo di feci è stata calcolata, per le uova del genere *Strongylus*, pari all'88,2% al 3° giorno e all'88,2% all'8° giorno e, per le uova del genere *Parascaris*, pari al 50% al 3° giorno e al 65,2% all'8° giorno. Anche i risultati sull'efficacia di Eqvalan misurati con tale metodo sono risultati inferiori al 90%. I risultati non sono stati suddivisi per specie di parassita. Tali risultati sono inferiori al valore minimo accettabile del 90% e, in mancanza di un gruppo di controllo per il confronto statistico delle differenze nella conta dei parassiti, che dovrebbero essere significative con $p < 0,05$, non è possibile stabilire l'efficacia di Equimectin in base a questo studio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riesaminato i dati dello studio e ha affermato che al 6° giorno dopo il trattamento non erano osservabili larve di grandi o piccoli strongili in una quantità minima di 25 g di feci, ad indicare un'efficacia del 100% per tutti gli animali, e che l'efficacia ricalcolata contro gli strongilidi è $\gg 90\%$ a 2 e 7 giorni dopo il trattamento. In base al test critico eseguito, l'efficacia contro *Parascaris* è risultata del 100%. Le riduzioni relative calcolate del numero di uova non rispecchiano tali risultanze, in particolare per quanto riguarda il *P. equorum*. In assenza di autopsia o di un campione di grandi dimensioni è impossibile formulare conclusioni significative sull'efficacia di Equimectin sulla base di questo studio.

Dopo aver esaminato la questione il Comitato ha concluso che, sulla base dei dati disponibili, non è stata dimostrata la bioequivalenza di Equimectin con il prodotto di riferimento. L'efficacia del

prodotto per il trattamento di infezioni da endoparassiti ed ectoparassiti non è stata dimostrata. I dati forniti non sono sufficienti per corroborare neanche l'indicazione modificata per il trattamento delle infezioni gastrointestinali del cavallo da endoparassiti.

Il CVMP raccomanda pertanto di non concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio per Equimectin e, ove necessario, di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto.

ALLEGATO III

CONDIZIONI PER LA REVOCA DELLA SOSPENSIONE

CONDIZIONI PER LA REVOCA DELLA SOSPENSIONE

Si richiede di dimostrare la bioequivalenza rispetto al prodotto originario tramite un adeguato studio sulla biodisponibilità o di presentare dati sufficienti in merito ai residui e all'efficacia per questo tipo di impiego; i risultati di tale studio o i dati vanno presentati all'autorità nazionale competente onde consentire un'ulteriore valutazione.