

I PRIEDAS

**VAISTO PAVADINIMAS, FORMA, STIPRUMAS, PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS,
VARTOJIMO BŪDAI IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

Valstybė narė	Paraiškos pateikėjas arba registravimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšys	Vartojimo dažnumas ir vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Nyderlandai, Austrija, Belgija, Danija, Suomija, Prancūzija, Vokietija, Graikija, Vengrija, Airija, Italija, Liuksemburgas, Norvegija, Lenkija, Portugalija ir Ispanija.	Le Vet B.V. Nyderlandai	Equimectin	Geriamasis gelis	12mg/g	Arkliai	Peroraliniam vartojimui. Vieną kartą sugirdyti 0,2 mg ivermektino vienam kg kūno svorio. Pakartotinis gydymas turi būti atliekamas, atsižvelgiant į epidemiologinę situaciją, bet ne anksčiau kaip po 30 dienų.	Vienkartinė dozė – 0,2 mg ivermektino vienam kg kūno svorio.

II PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

Šiuo metu pateikta paraiška negali būti laikoma pakankama, kadangi nėra mokslinio pagrindo suteikti registravimo liudijimą su pasiūlyta preparato charakteristikų santrauka (SPC).

Nebuvo pateikta jokių duomenų apie vaisto veiksmingumą, vartojant jį ektoparazitams naikinti.

SPC 4.2 dalyje pateikto pasiūlymo formuluotė nėra patvirtinta. Formuluotė „Endoparazitų sukeltoms arklių virškinamojo trakto infekcijoms gydyti“ reikštų, kad šiuo vaistu galima gydyti **visas** arklių virškinamojo trakto endoparazitų sukeltas infekcijas; o žodis „ypač“ nurodo, kad vaistas turi specifinį poveikį tik išvardintoms parazitų rūšims. Netikslinga arkliams skirto vaisto nuo kirmėlių SPC nurodyti indikaciją, kad vaistas gali būti vartojamas naikinti 5 konkreitiems parazitams, tarp kurių nėra *Strongylus* rūšies, kuri svarbi gydant arklius, ir taip pat nurodyti, kad vaistas yra veiksmingas ir platesnės parazitų populiacijos atvejais. Vaistas nebūtų laikomas galinčiu pakeisti kitus šiuo metu jau paroduojamus rinkoje vaistus, kurių sudėtyje yra ivermektino.

Siūloma indikacija negali būti patvirtinta. Poveikis pvz., didiesiems strongilams, kurie yra dažnai pasitaikantys parazitai arklių organizmuose, nėra pagrįstas pateiktais duomenimis, be to, kadangi L4 fazėje poveikis mažiesiems strongilams nėra įrodytas, laikotarpis tarp būtinų profilaktinių dehelmintizacijų žymiai sutrumpėja. Arkliams skirtos pastos ir (arba) geriamieji geliai, kurių sudėtyje yra ivermektino, yra jau įsitvirtinę rinkoje, todėl vaistą skiriantis veterinaras ir (arba) gyvulio savininkas pagrįstai galėtų tikėtis, kad Equimectin gali pakeisti ir kiti avermektino klasės vaistai. Tai nebuvo įrodyta, ir iš tikrųjų indikacija yra taip apribota, kad vaisto negalima vartoti įprastinei arklių dehelmintizacijai. Todėl registravimo liudijimo turėtojo pasiūlymas, nors ir moksliskai pagrįstas, praktiskai lieka labai abejotinas.

Remiantis žemiau pateikta informacija, galimybė šį vaistą pakeisti kitais preparatais, kurių sudėtyje yra ivermektino, negali būti patvirtinta.

Dokumentaciją, pateiktą kartu su šia paraiška, sudaro literatūra apie originalų preparatą Eqvalan, lyginamieji farmakokinetiniai tyrimai, naudojant Equimectin ir Eqvalan, ir papildomi klinikiniai praktiniai tyrimai.

Kreipimosi procedūros metu, buvo nustatyta, kad pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenys buvo nepakankami biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti (kaip nurodyta galiojančioje instrukcijoje EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL), tačiau lyginamieji farmakokinetiniai duomenys leidžia daryti išvadą, kad bandomojo preparato sisteminis biologinis prieinamumas gali būti mažesnis, negu referencinio preparato. Taigi negalima tvirtinti, kad bibliografiniai duomenys apie Eqvalan galioja ir bandomajam preparatui. Pateikti duomenys apie likučius buvo nepakankami, todėl jų pašalinimo iš organizmo laikotarpis nėra pakankamai pagrįstas.

Preparato veiksmingumui įrodyti buvo pateikti tik vieno praktinio bandymo rezultatai. Pateiktuose registravimo liudijimo turėtojo atsakymuose nėra nuorodų į tyrimus, kurių metu buvo gautos rezultatų lentelės. Jei darome prielaidą, kad atsakymo dokumentų byloje pateiktos lentelės gautos iš praktinių tyrimų, pateiktų pirminėje byloje, tai šie duomenys yra nepakankami ir nereikšmingi dėl žemiau išvardintų priežasčių.

- Pagrindiniai kriterijai, naudojami poveikiui palyginti, yra kiaušinėlių skaičiaus sumažėjimas ir/arba nustatytas lervų ar parazitų skaičius dozės patvirtinimo tyrimuose. Bandymo procedūra buvo atlikta, nesilaikant kontroliuojamų ar kritinių bandymų metodų. Tai nesuderinama su galiojančios instrukcijos (CVMP/VICH/832/99) rekomendacijomis, kuriose nurodoma, kad „jei farmakokinetiniai parametrai neįrodo sąryšio su veiksmingumu, reikalingi dviejų dozių patvirtinamieji tyrimai, naudojant ribinės dozės nustatymo parazitą terapiniam patvirtinimui.“ Dozės patvirtinimo tyrimams „rekomenduojama atlikti mažiausiai du kontroliuojamus arba, esant reikalui, kritinės dozės patvirtinimo tyrimus“. Veiksmingumas gali būti patvirtintas, jeigu veiksmingumas kiekvieno informaciniame lapelyje nurodyto parazito atžvilgiu buvo 90 proc. arba didesnis, remiantis geometrinių vidurkių skaičiavimu, ir jeigu buvo nustatytas statistiniu požiūriu reikšmingas parazitų skaičiaus skirtumas, lyginant kontrolinius ir gydytus arklius.

- Lentelėse, įtrauktose į atsakymo bylą, nenurodyta, kurie parazitai turimi omenyje, ir nėra parazitų rūšių klasifikacijos.

- Nenurodytas ir neparinktas parazitas ribinei dozei nustatyti. Žinoma, kad gali susidaryti *Parascaris equorum* atsparumas ivermektinui, tačiau didžiausias skaičius *P. equorum* randamas 3-18 mėnesių amžiaus ganomų arklių virškinamajame trakte. Jauniausias arklys, dalyvavęs praktiniuose bandymuose, buvo 16 mėnesių amžiaus. *Parascaris equorum* turėjo būti parinktas kaip parazitas ribinei dozei nustatyti.

- Dėl atliktų tyrimų pobūdžio nebuvo nustatytas pašalinis poveikis į tyrimą įtrauktiems poniams, todėl infekcijų adekvatumas negali būti pagrįstas dokumentais. Neįmanoma nustatyti skaičiaus arklių, kuriems buvo taikomas paruošiamasis atitinkamos infekcijos gydymas, kadangi nebuvo įtraukta neigiamos kontrolės grupė.

- Tiriamų arklių skaičius buvo per daug mažas, kad būtų gauti patikimi rezultatai. Pasaulio veterinarinės parazitologijos pažangos asociacijos (WAAVP) instrukcijose nurodyta, kad atliekant praktinius bandymus, turi būti tiriama mažiausiai 100 arklių 3 skirtingose teritorijose.

- Tai nebuvo daugiacentriniai tyrimai.

- Vidutinė skirta bandomojo preparato dozė buvo iš esmės žymiai didesnė (40 proc., 0,278 mg/kg), negu rekomenduojama gydomoji dozė. Veiksmingumas turi būti tiriamas, taikant mažiausią rekomenduojamą dozę. Nustatyta, kad praktinių tyrimų metu Eqvalan dozė buvo 10 proc. didesnė negu nurodyta.

- Lyginant su minėtu referenciniu preparatu Eqvalan, bandomojo preparato biologinis prieinamumas biologinio ekvivalentiškumo tyrimų metu pasirodė mažesnis, ir bandomasis preparatas praktinių tyrimų metu buvo vartojamas didesnėmis dozėmis negu rekomenduojama gydomoji dozė. Taigi, jei preparatas būtų vartojamas rekomenduojamomis dozėmis, yra tikimybė, jog veiksmingumas būtų nepakankamas ir galėtų išsivystyti atsparumas antihelmintikams.

- Nors vaisto veiksmingumas pasirodė neprastesnis už Eqvalan, tai nėra pripažintas naujo preparato veiksmingumo rodiklis. Nustatyta, kad santykinis strongilų kiaušinėlių skaičiaus viename grame išmatų sumažėjimas, vartojant bandomąjį preparatą, buvo 88,2 proc. 3 tyrimo dieną, ir 88,2 proc. 8 tyrimo dieną. Apskaičiavus *Parascaris* rūšies parazitų kiaušinėlių sumažėjimą, rezultatai buvo 50 proc. 3 tyrimo dieną, ir 65,2 proc. 8 tyrimo dieną. Tokiu būdu nustatytas Eqvalan veiksmingumas taip pat buvo mažesnis už 90 proc. Rezultatai nebuvo suskirstyti pagal kiekvieną parazitų rūšį. Rezultatai buvo mažesni ar didesni už patvirtintus 90 proc., ir kadangi nebuvo kontrolinės grupės, leidžiančios statistiniu būdu palyginti parazitų skaičiaus skirtumus, kurie yra reikšmingi, esant $p < 0,05$, iš šio tyrimo rezultatų neįmanoma nustatyti Equimetin veiksmingumo. Registravimo liudijimo turėtojas dar kartą peržiūrėjo šio tyrimo duomenis ir konstatavo, kad 6 dieną po gydymo minimaliame 25 gramų išmatų kiekyje nebuvo aptikta nei didžiųjų, nei mažųjų strongilų lervų, o tai parodo 100 proc. veiksmingumą visų gyvūnų atveju; perskaičiuotas veiksmingumas naikinant strongilidus yra $>>90$ proc. 2 ir 7 dieną po gydymo. Remiantis atliktu kritiniu bandymu, veiksmingumas, naikinant *Parascaris*, buvo 100 proc. Santykinis kiaušinėlių skaičiaus sumažėjimas neatspindi šių rezultatų, ypač *P. equorum* atveju. Neatlikus didelės bandomosios imties nekroskopijos, pagal šio tyrimo rezultatus neįmanoma padaryti svarių išvadų dėl Equimectin veiksmingumo.

Komitetas, apsvarstęs šį klausimą, nusprendė, kad, remiantis turimais duomenimis, Equimectin ir referencinio preparato biologinis ekvivalentiškumas nėra įrodytas. Preparato veiksmingumas, gydant endo- ir ektoparazitų infekcijas, nebuvo įrodytas. Remiantis pateiktais duomenimis, nėra įrodyta net pataisyta indikacija arklių virškinamojo trakto endoparazitinėms infekcijoms gydyti.

CVMP rekomendavo atsisakyti suteikti registravimo liudijimą ir sustabdyti Equimectin registravimo liudijimo galiojimą atitinkamais atvejais.

III PRIEDAS

REGISTRavimo LIUDIJIMO PANAIKINTO GALIOJIMO SUSTABDYMO SĄLYGA

REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PANAIKINTO GALIOJIMO SUSTABDYMO SĄLYGA

Biologinis ekvivalentiškumas originaliam preparatui turi būti įrodytas atitinkamų biologinio prieinamumo tyrimų būdu arba turi būti pateikti pakankamai išsamūs duomenys apie likučius ir tokio vartojimo efektyvumą. Tokių tyrimų rezultatai arba minėti duomenys turi būti pateikti atitinkamai nacionalinei organizacijai tolesniam įvertinimui.