

**I PIELIKUMS**

**NOSAUKUMS, ZĀĻU FORMA, ZĀĻU STIPRUMS, DZĪVNIEKU SUGA, LIETOŠANAS  
VEIDS UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības pieteicējs vai īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Deva un lietošanas veids	Ieteicamā deva
Nīderlande, Austrija, Beļģija, Dānija, Somija, Francija, Vācija, Grieķija, Ungārija, Īrija, Itālija, Luksemburga, Norvēģija, Polija, Portugāle un Spānija.	Le Vet B.V. Nīderlande	Equimectin	Želeja iekšķīgai lietošanai	12 mg/g	Zirgi	Iekšķīgai lietošanai. Vienreizēja ivermektīna ievadīšana devā 0,2 mg uz vienu ķermeņa svara kilogramu. Atkārtota apstrāde ir jāveic atkarībā no epidemioloģiskās situācijas, bet ne mazāk kā ar 30 dienu intervālu.	Vienreizēja ivermektīna ievadīšana devā 0,2 mg uz vienu ķermeņa svara kilogramu.

**II PIELIKUMS**  
**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

Pašreizējo pieteikumu nevar uzskatīt par apmierinošu, jo piedāvātajā zāļu aprakstā nav zinātniska pamatojuma reģistrācijas apliecības izsniegšanai.

Nav iesniegti dati par efektivitāti pret ekto-parazītiem.

Piedāvātais zāļu apraksta apakšpunkta 4.2 formulējums nav pamatots. Apgalvojums „Gremošanas trakta endoparazītu infekciju ārstēšanai zirgiem” netieši norāda, ka ar šīm zālēm var ārstēt **visas** gremošanas trakta endoparazītu infekcijas zirgiem; vārds „sevišķi” netieši norāda, ka šīm zālēm ir specifiska iedarbība uz uzskaitītajām sugām. Nav lietpratīgi zirgu attārpošanas līdzekļa zāļu aprakstā norādīt šo zāļu lietošanu tikai pret 5 specifiskiem parazītiem, neietverot tajos zirgiem svarīgo *Strongylus* ģinti, bet netieši norādīt, ka zāles ir efektīvas pret plašāku parazītu grupu. Tāpēc nevar uzskatīt, ka šīs zāles ir līdzvērtīgas citām ivermektīnu saturošām zālēm, kas jau ir tirgū.

Piedāvātā indikācija nav pieņemama. Iedarbība uz, piemēram, lielajiem strongiļiem, kas ir svarīgi zirgu parazīti, iesniegtajos datos nav pamatota, un, turklāt, bez iedarbības pamatojuma uz mazo strongiļu L4 stadiju, periods starp nepieciešamām profilaktiskās attārpošanas reizēm tiks nozīmīgi saīsināts. Ivermektīnu saturošas pastas/gēli iekšķīgai lietošanai zirgiem ir tirgū ļoti ieviešams un ordinējams/dzīvnieka īpašnieks sagaidīs, ka *Equimectin* ir līdzvērtīgs citām pieejamām ivermektīna klases zālēm. Tas nav ticis pierādīts, un, faktiski, indikācija ir tik ierobežota, ka šīs zāles nevar lietot zirgu rutīnas attārpošanai. Tādā veidā reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvājums, kaut arī zinātniski pamatots, praktiski paliek ļoti apšaubāms.

Līdzvērtība citām ivermektīnu saturošām zālēm nav pieņemama šādu iemeslu dēļ:

Kopā ar šo pieteikumu iesniegtā dokumentācija sastāv no literatūras, kas attiecas uz oriģinālo zāļu *Eqvalan* lietošanu, salīdzinošo *Equimectin* un *Eqvalan* farmakokinētikas pētījumu un papildu klīnisko lauka pētījumu.

Pārskatīšanas procedūras laikā tika konstatēts, ka iesniegtais bioekvivalences pētījums nav pietiekams, lai pierādītu bioekvivalenci (kā tā noteikta pašreizējās vadlīnijās *EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL*), tomēr no salīdzinošās farmakokinētikas datiem izriet, ka pārbaudāmās zāles, iespējams, sistēmā ir mazāk bioloģiski pieejamas nekā atsauces zāles. Tāpēc nav iespējams apstiprināt *Eqvalan* bibliogrāfisko datu saistību ar pārbaudes zālēm. Dati par atliekām bija nepietiekami un tāpēc izdalīšanās periods nav pietiekami pamatots.

Produkta efektivitātes pamatošanai bija iesniegts viens lauka pētījums. Reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildēs nav norādes uz pētījumu, kurā iegūti tabulu rezultāti. Ja tiek pieņemts, ka atbildes dosjē iesniegtās tabulas attiecas uz lauka pētījuma rezultātiem, kas iesniegti sākotnējā dosjē, tad šie dati ir nepietiekami un tāpēc neatbilstoši šādu iemeslu dēļ:

- Galvenais kritērijs, kas tika izmantots efekta salīdzināšanā, ir oliņu skaita samazināšanās/kūniņu identificēšana vai parazītu skaits devu apstiprināšanas pētījumos. Testa procedūra neatbilst kontrolēta vai kritiska testa metodēm. Tas neatbilst pašreizējā vadlīniju dokumenta ieteikumiem (CVMP/VICH/832/99), „ja farmakokinētikas parametri nevar efektīvi pierādīt līdzību, terapeitiskās aktivitātes pamatojumam ir nepieciešami ... divi devu apstiprināšanas pētījumi, izmantojot devu ierobežojošo parazītu.” Devas apstiprināšanas pētījumiem “ieteicami ... vismaz divi kontrolēti vai, ja piemēroti, kritiski devas apstiprināšanas pētījumi.” Apgalvot, ka efektivitāte ir līdzīga, var, ja efektivitāte pret katru no parazītiem, kas uzskaitīti marķējumā, bijusi 90 % vai lielāka, pamatojoties uz ģeometriskā vidējā aprēķiniem, un ir bijusi statistiski nozīmīga atšķirība parazītu skaitā starp kontroles un ārstētajiem zirgiem.

- Tabulas, kas ietvertas atbildes dosjē, neparāda, par kādiem parazītiem ir runa, un parazīti nav sadalīti pa sugām.

- Devu ierobežojošais parazīts nav norādīts vai izdalīts. Ir zināms, ka *Parascaris equorum* pret ivermektīnu potenciāli veidojas rezistence, tomēr vislielākais *P. equorum* skaits ir atrodams

3-18 mēnešu vecos ganību zirgos. Jaunākais lauka pētījumā iekļautais zirgs bija 16 mēnešus vecs. Par devu ierobežojošo parazītu bija jāizvēlas *Parascaris equorum*.

- Pamatojoties uz veiktā pētījuma tipu, pētījumā iekļauto poniju ārstēšanas fons nebija noteikts, tāpēc infekciju adekvātumu nevar apstiprināt. Nav iespējams noteikt zirgu skaitu ar adekvātu iepriekšējo infekcijas ārstēšanu, jo nebija iekļauta negatīvā kontroles grupa.

- Iesaistīto zirgu skaits bija pārāk mazs, lai iegūtu jēgpilnus rezultātus. WAAVP vadlīnijas nosaka, ka lauka pētījumam katrā no 3 dažādām vietām ir jāiegūst dati no vismaz 100 zirgiem.

- Šis pētījums nebija multicentrisks.

- Vidējā ievadītā pārbaudāmo zāļu deva bija konsekventi un nozīmīgi lielāka (40 %, 0,278 mg/kg) par ieteicamo ārstēšanas devu. Efektivitāti ir jāpēta ar zemāko ieteicamo devu. Lauka pētījumā izmantotā *Eqvalan* deva izrādījās par 10 % augstāka nekā uzrādītā.

- Pārbaudāmo zāļu biopieejamība bioekvivalences pētījumā, salīdzinājumā ar *Eqvalan*, uzrādītajām atsauces zālēm, bija zemāka; pārbaudāmās zāles lauka pētījumā tika ievadītas devā, kas lielāka par ieteicamo ārstēšanas devu. Tāpēc, ja šīs zāles ievada ieteicamajā devā, iespējam to neefektivitāte un rezistences izveidošanās potenciāls pret antihelmintu līdzekļiem.

- Lai gan tika pierādīts, ka zāles nav mazvērtīgākas par *Eqvalan*, tas nav atzīts efektivitātes rādītājs jaunām zālēm. Relatīvais oliņu skaita samazinājums gramā fēču pārbaudes zālēm bija aprēķināts kā 88,2 % pret *Strongylus* tipa oliņām 3. dienā un kā 88,2 % 8. dienā. *Parascaris* tipa oliņām rezultāti bija 50 % 3. dienā un 65,2 % 8. dienā. Arī *Eqvalan* efektivitātes rezultāti, mērot šādā veidā, bija zemāki par 90 %. Rezultāti nav sadalīti pēc parazītu sugām. Šie rezultāti ir zemāki par pieņemtajiem 90 % vai vairāk, un, sakarā ar to, ka nebija kontroles grupas, ar ko statistiski salīdzināt atšķirības parazītu skaitā, kurām bija jābūt nozīmīgām pie  $p < 0,05$ , no šī pētījuma nav iespējams noteikt *Equimectin* efektivitāti. Reģistrācijas apliecības īpašnieks pārbaudīja šī pētījuma datus un paziņoja, ka 6. dienā pēc apstrādes minimālā 25 gramus lielā fēču daudzumā nebija iespējams konstatēt lielo vai mazo strongiļu kūniņas, kas norāda uz 100 % efektivitāti visos dzīvniekos, un ka atkārtoti aprēķinātā efektivitāte pret *Strongylides* ir  $>> 90 \%$  2, un 7. dienā pēc apstrādes. Pamatojoties uz veiktā kritiskā testa rezultātiem, efektivitāte pret *Parascaris* bija 100 %. Relatīvā oliņu daudzuma samazinājuma aprēķini neatspoguļo šos konstatējumus, sevišķi attiecībā uz *P. equorum*. Bez liķu sekcijas vai liela paraugu skaita no šī pētījuma nav iespējams izdarīt jēgpilnus secinājumus par *Equimectin* efektivitāti.

Komiteja, izskatījusi šo jautājumu, secināja, ka uz pieejamo datu pamata *Equimectin* bioekvivalence ar atsauces zālēm nav pierādīta. Nav pierādīta šo zāļu efektivitāte endo- un ectoparazītu infekciju ārstēšanai. Ar iesniegtajiem datiem nav pierādīta pat labotā indikācija gremošanas trakta endoparazītu infekciju ārstēšanai zirgiem.

CVMP ieteica atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu un apturēt *Equimectin* reģistrācijas apliecības darbību, kur tas ir piemēroti.

### **III PIELIKUMS**

#### **NOSACĪJUMI APTURĒŠANAS ATCELŠANAI**

## **NOSACĪJUMI APTURĒŠANAS ATCELŠANAI**

Jāpierāda bioekvivalence ar oriģinālajām zālēm, izmantojot atbilstošu biopieejamības pētījumu, vai jāiesniedz šāda veida pieteikumam adekvāti dati attiecībā uz atlikumiem un efektivitāti; šāda veida pētījuma rezultāti vai šādi dati ir jāiesniedz kompetentai nacionālai iestādei tālākam novērtējumam.