

BIJLAGE I

**NAAM, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL,
DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiernaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Nederland, Oostenrijk, België, Denemarken, Finland, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Luxemburg, Noorwegen, Polen, Portugal en Spanje.	Le Vet B.V. Nederland	Equimectine	Orale gel	12mg/g	Paarden	Oraal gebruik. Eenmalige toediening van 0,2 mg ivermectine per kg lichaamsgewicht. Herhaling van de toediening dient te geschieden overeenkomstig de epidemiologische situatie, maar met een tussentijd van ten minste 30 dagen	Eenmalige toediening van 0,2 mg ivermectine per kg lichaamsgewicht.

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

De huidige aanvraag kan niet als toereikend worden beschouwd, aangezien de wetenschappelijke basis voor goedkeuring op grond van de voorgestelde SPC ontbreekt.

Er zijn geen gegevens verstrekt over de werkzaamheid tegen ectoparasieten.

De formulering van het voorstel voor rubriek 4.2 van de SPC wordt niet onderbouwd. De tekst 'The treatment of gastrointestinal endoparasite infections in horses' (De behandeling van gastro-intestinale endoparasitaire infecties bij paarden) impliceert dat **alle** gastro-intestinale endoparasitaire infecties bij paarden met dit geneesmiddel worden behandeld; 'particularly' (met name) impliceert dat het geneesmiddel specifiek werkzaam is tegen de genoemde soorten parasieten. Het past niet in een SPC voor een ontwormingsmiddel voor paarden te verwijzen naar het gebruik van het geneesmiddel tegen vijf specifieke parasieten, daarbij de bij paarden vaak voorkomende soort *Strongylus* niet te noemen, maar wel te impliceren dat het geneesmiddel werkzaam is tegen een groter aantal soorten parasieten. Om deze reden wordt dit geneesmiddel geacht niet uitwisselbaar te zijn met andere middelen op de markt die ivermectine bevatten.

De beoogde indicatie kan niet worden aanvaard. De werkzaamheid tegen bijvoorbeeld de grote strongyliden die veel voorkomen bij paarden, wordt niet onderbouwd door de overgelegde gegevens. Bovendien wordt de tijd tussen de noodzakelijke profylactische behandelingen met het ontwormingsmiddel aanmerkelijk ingekort, aangezien de werkzaamheid tegen de kleine strongyliden in het L4-stadium niet wordt aangetoond. Pasta's en orale gel met ivermectine voor paarden zijn al lang in gebruik op de markt en de voorschrijvend arts/eigenaar van het dier zou ervan uitgaan dat Equimectine uitwisselbaar is met andere verkrijgbare middelen die tot de groep avermectines behoren. Dit is niet aangetoond en de indicatie is zelfs zo beperkt dat het middel niet zou kunnen worden gebruikt voor routinematige ontworming bij paarden. Hoewel het voorstel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen wetenschappelijk onderbouwd is, blijkt het voor praktisch gebruik zeer twijfelachtig.

Op basis van het hiernavolgende kan de uitwisselbaarheid met andere geneesmiddelen die ivermectine bevatten, niet worden aanvaard:

De documentatie die samen met deze aanvraag is ingediend, bestaat uit literatuur waarin wordt verwezen naar het gebruik van het oorspronkelijke geneesmiddel Eqvalan, een vergelijkende farmacokinetische studie van Equimectine en Eqvalan en een aanvullende klinische veldstudie.

Tijdens de verwijzingsprocedure is vastgesteld dat de overgelegde bioequivalentiestudie ontoereikend was om (overeenkomstig de geldende richtsnoeren EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL) bioequivalentie aan te tonen. Uit de vergelijkende farmacokinetische gegevens kan echter worden opgemaakt dat het testmiddel stelselmatig een lagere biologische beschikbaarheid heeft dan het referentiegeneesmiddel. Om die reden kan de relevantie van de bibliografische gegevens over Eqvalan voor het testgeneesmiddel niet worden bevestigd. De ingediende gegevens over residuen waren ontoereikend en de wachttijd wordt dan ook onvoldoende onderbouwd.

Er is één enkele veldstudie ingediend ter onderbouwing van de werkzaamheid van het middel. In de antwoorden van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt niet verwezen naar de studie waarop de tabellen met resultaten zijn gebaseerd. Als wordt aangenomen dat de ingediende tabellen in het dossier met antwoorden verwijzen naar de resultaten van de veldstudie in het oorspronkelijk ingediende dossier, zijn deze gegevens ontoereikend en om de hiernavolgende redenen irrelevant:

- De afname van het aantal eitjes/identificatie van de larven of het parasietengehalte in dosisbevestigingsonderzoeken dienen als uitgangscriteria voor een vergelijking van de werkzaamheid. De gevolgde testprocedure was niet overeenkomstig de methoden voor een gecontroleerde of kritische test. Een en ander is niet in overeenstemming met de aanbevelingen van de geldende richtsnoeren (CVMP/VICH/832/99), waarin wordt gesteld dat, indien met behulp van farmacokinetische parameters geen verband kan worden aangetoond met de werkzaamheid, er twee dosisbevestigingsonderzoeken moeten worden uitgevoerd waarbij ter onderbouwing van claims m.b.t.

de werking de dosislimiterende parasiet wordt gebruikt. Voor dosisbevestigingsonderzoeken worden ten minste twee gecontroleerde of, indien van toepassing, onderzoeken ter bevestiging van de kritieke dosis aanbevolen. Werkzaamheid mag worden geclaimd als de werkzaamheid tegen alle op het etiket genoemde parasieten op basis van een berekening van het geometrische gemiddelde ten minste 90% bedroeg en er een statistisch significant verschil was tussen het parasietengehalte bij de behandelde paarden en dat bij de controlegroep.

- In de tabellen die in het antwoordendossier zijn opgenomen, wordt niet aangegeven over welke parasieten het gaat en er is geen splitsing gemaakt naar soort parasiet.

- Er werd geen dosislimiterende parasiet genoemd of aangewezen. Het is bekend dat bij *Parascaris equorum* resistentie tegen ivermectine kan worden opgebouwd. De grootste concentratie *P. equorum* wordt aangetroffen bij grazende paarden tussen drie en achttien maanden oud. Het jongste paard in het veldonderzoek was zestien maanden oud. *Parascaris equorum* had als dosislimiterende parasiet moeten worden aangewezen.

- Op grond van het type studie dat is uitgevoerd, werd de achtergrondblootstelling van de pony's die bij het onderzoek waren betrokken, niet aangegeven, zodat niet met zekerheid kan worden vastgesteld om welke infectie het gaat. Het is niet mogelijk om te bepalen hoeveel paarden van te voren op adequate wijze tegen de infectie waren behandeld, aangezien er geen negatieve controlegroep was.

- Het aantal paarden dat bij het onderzoek was betrokken, was te klein om tot betekenisvolle resultaten te komen. In de WAAVP-richtsnoeren wordt gesteld dat voor een veldonderzoek in elk van drie verschillende gebieden gegevens moeten worden verkregen van ten minste honderd paarden.

- Het betreft hier geen multicentrische proef.

- De gemiddeld toegediende dosis van het testgeneesmiddel was consequent en opmerkelijk hoger (40%, 0,278mg/kg) dan de aanbevolen behandelingsdosering. De werkzaamheid had moeten worden onderzocht bij de laagst mogelijke dosering. De dosering Eqvalan tijdens het veldonderzoek bleek 10% hoger te zijn dan was vermeld.

- Het testgeneesmiddel vertoonde tijdens de bioequivalentiestudie een lagere biologische beschikbaarheid dan het genoemde referentiegeneesmiddel Eqvalan en de tijdens het veldonderzoek toegediende dosis van het testgeneesmiddel was hoger dan de aanbevolen behandelingsdosering. Als het geneesmiddel in de aanbevolen dosering wordt toegediend, bestaat dus de kans dat de werkzaamheid afneemt en dat er resistentie tegen anthelmintica wordt opgebouwd.

- Er is weliswaar aangetoond dat het geneesmiddel niet inferieur is aan Eqvalan, maar dat is geen erkende graadmeter voor de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel. De relatieve afname van het aantal eitjes per gram faeces voor het testgeneesmiddel was 88,2% voor eitjes van het type *Strongylus* op de derde dag en 88,2% op de achtste dag. Voor eitjes van het type *Parascaris* was het resultaat 50% op dag drie en 65,2% op dag acht. De resultaten voor de werkzaamheid van Eqvalan die op deze manier werd gemeten, waren ook onder de 90%. De resultaten waren niet gesplitst naar soort parasiet. Deze resultaten lagen onder de aanvaarde 90% of hoger en, aangezien er geen controlegroep was waarmee de verschillen in parasietenconcentraties, die bij $p < 0,05$ significant zouden moeten zijn, statistisch konden worden vergeleken, is het niet mogelijk om op grond van deze studie de werkzaamheid van Equimectine vast te stellen. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft de gegevens van deze studie opnieuw onderzocht en heeft verklaard dat op de zesde dag na de behandeling in een minimale hoeveelheid van 25 gram faeces geen kleine of grote *Strongylus*-larven zijn gevonden, wat wijst op een werkzaamheid van 100% voor alle dieren. De herberekende werkzaamheid tegen strongyliden is $\gg 90%$ op de tweede en de zevende dag na de behandeling. Op basis van de uitgevoerde kritische test was de werkzaamheid tegen *Parascaris* 100%. Deze uitkomsten worden niet gestaafd door de relatieve afname van het aantal eitjes, met name als het gaat om *P. equorum*. Zonder necropsie of een grote monsteromvang is het onmogelijk om betekenisvolle conclusies te trekken uit deze studie over de werkzaamheid van Equimectine.

Het Comité heeft de zaak bestudeerd en is tot de conclusie gekomen dat uit de beschikbare gegevens niet is gebleken dat er sprake is van bioequivalentie van Equimectine met het referentiegeneesmiddel. De werkzaamheid van het geneesmiddel voor de behandeling van endo- en ectoparasitaire infecties is niet aangetoond. Zelfs de gewijzigde indicatie voor de behandeling van gastro-intestinale endoparasitaire infecties bij paarden is door de verstrekte gegevens niet aangetoond.

De CVMP heeft weigering van een vergunning voor het in de handel brengen geadviseerd en, indien van toepassing, schorsing van de handelsvergunning voor Equimectine.

BIJLAGE III

VOORWAARDE VOOR HET OPHEFFEN VAN DE SCHORSING

VOORWAARDE VOOR HET OPHEFFEN VAN DE SCHORSING

De bioequivalentie met het oorspronkelijke geneesmiddel moet worden aangetoond door middel van een passende studie naar de biologische beschikbaarheid of anders door verstrekking van voldoende gegevens met betrekking tot residuen en de werkzaamheid voor dit type aanvraag. De resultaten van een dergelijke studie of dergelijke gegevens dienen ter verdere beoordeling te worden ingediend bij de desbetreffende nationale instantie.