

**PRÍLOHA I**

**NÁZOV, LIEKOVÁ FORMA, SILA, DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA A DRŽITEĽ  
POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH**

Členský štát	Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Sila	Druh zvierat'a	Dávkovanie a spôsob podávania	Odporúčaná dávka
Holandsko, Rakúsko, Belgicko, Dánsko, Fínsko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Maďarsko, Írsko, Taliansko, Luxembursko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko a Španielsko.	Le Vet B.V. Holandsko	Equimectin	Perorálny gél	12 mg/g	Kone	Perorálne použitie. Jedno podanie 0,2 mg ivermectínu na kg telesnej hmotnosti. Opakovaná liečba sa má vykonať podľa epidemiologickej situácie, avšak s odstupom aspoň 30 dní.	Jedno podanie 0,2 mg ivermectínu na kg telesnej hmotnosti.

**PRÍLOHA II**  
**ODBORNÉ ZÁVERY**

## ODBORNÉ ZÁVERY

Súčasná žiadosť sa nemôže považovať za prijateľnú, pretože neexistuje žiadny odborný podklad na udelenie povolenia pre navrhnutý súhrn charakteristických vlastností lieku.

Neboli predložené žiadne údaje týkajúce sa účinnosti proti ektoparazitom.

Znenie návrhu pre časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku nebolo podporené. Vyjadrenie „Liečba gastrointestinálnych endoparazitických infekcií v prípade koní“ naznačuje, že týmto liekom sa liečia **všetky** gastrointestinálne endoparazitické infekcie v prípade koní; výraz „najmä“ naznačuje, že tento liek má špecifický účinok proti uvedeným druhom. Nie je vhodné, aby sa v súhrne charakteristických vlastností lieku uvádzala indikácia tohto lieku na ničenie konských parazitov len proti 5 špecifickým parazitom, ktoré nezahŕňajú dôležitý druh v prípade koní *Strongylus*, ale aby sa v ňom uvádzalo, že liek je účinný proti širšej populácii parazitov. Preto by sa tento liek nemal považovať za zameniteľný s inými liekmi obsahujúcimi ivermectin, ktoré sú už na trhu.

Navrhnutá indikácia nemôže byť schválená. Predložené údaje nepodporujú účinok napríklad proti veľkým strongylom, čo sú významné parazity v prípade koní, a keďže účinok proti malým strongylom v štádiu L4 nie je dokázaný, obdobie medzi potrebnými profylaktickými odčerveniami sa významne skrátí. Pasty/perorálne gély pre kone obsahujúce ivermectin sú na trhu známe a veterinár/majiteľ zvierat'a by mohol predpokladať, že Equimectin je zameniteľný s inými dostupnými liekmi triedy avermektínov. To nebolo dokázané a táto indikácia je v skutočnosti taká obmedzená, že tento liek by sa nemohol používať v prípade koní na bežné odčervovanie. Teda návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, hoci je odborne podložený, ostáva prakticky veľmi sporný.

Zameniteľnosť s inými liekmi obsahujúcimi ivermectin nemôže byť prijateľná na základe nasledujúceho odôvodnenia:

Dokumentácia predložená s touto žiadosťou obsahuje literatúru odvolávajúcu sa na používanie pôvodného lieku Eqvalan, komparatívnu farmakokinetickú štúdiu, v ktorej bol použitý Equimectin a Eqvalan, a doplnkovú klinickú terénnu štúdiu.

Počas predloženia žiadosti bolo stanovené, že predložená štúdia o bioekvivalencii nie je dostatočná na preukázanie bioekvivalencie (ako je určené v súčasných usmerneniach EMEA/CVMP/016/00-corr-v konečnom znení), avšak podľa komparatívnych farmakokinetických údajov je možné, že skúmaný liek má systémovo menšiu biologickú dostupnosť než referenčný liek. Preto platnosť bibliografických údajov týkajúcich sa lieku Eqvalan nemôže byť potvrdená pre skúmaný liek. Zvyšné predložené údaje boli nedostatočné a preto nemôžu byť použité ako podklady na stanovenie ochranej lehoty.

Na podporu účinnosti tohto lieku bola predložená jedna terénna štúdia. V odpovediach držiteľa povolenia na uvedenie na trh nie je žiadny odkaz na štúdiu, z ktorej vyplynul prehľad výsledkov. Ak sa predpokladá, že prehľad výsledkov predložený v dokumentácii týkajúcej sa odpovedí sa vzťahuje na výsledky terénnej štúdie predloženej v pôvodnej dokumentácii, potom sú tieto údaje nedostatočné a teda bezvýznamné z nasledujúcich dôvodov:

- K základným kritériám použitým na porovnanie účinku patrí zníženie počtu vajícok/larválnej identifikácie alebo počty parazitov v štúdiách potvrdzujúcich dávkovanie. Postup testu sa neriadil postupmi kontrolovaného ani kritického testu. To nie je v súlade s odporúčaniami súčasných usmerení (CVMP/VICH/832/99); „ak sa nedá preukázať vzťah medzi farmakokinetickými parametrami a účinnosťou (...), budú potrebné dve konfirmačné štúdie, v ktorých sa použije parazit obmedzujúci dávkovanie pre terapeutické požiadavky.“ Pokiaľ ide o konfirmačné štúdie, „odporúčajú sa (...) najmenej dve kontrolované štúdie, alebo ak je to vhodné, konfirmačné štúdie o kritickej dávke.“ Účinnosť by mohla byť potvrdená, ak účinnosť proti každému parazitovi uvedená na označení bola 90 % alebo vyššia na základe výpočtu geometrických priemerov, a zistil sa štatisticky významný rozdiel v počtoch parazitov medzi kontrolou a liečenými koňmi.

- Z tabuliek zahrnutých do dokumentácie týkajúcej sa odpovedí na liek nevyplýva, o ktoré parazity ide, pričom nebola urobená žiadna analýza druhu parazita.

- Nebol špecifikovaný ani zvolený parazit obmedzujúci dávkovanie. Je známe, že v prípade *Parascaris equorum* sa môže vytvoriť rezistencia voči ivermectínu, avšak najvyšší počet *P. equorum* sa môže zistiť v prípade pasúcich sa koní vo veku 3 – 18 mesiacov. Najmladší kôň zahrnutý do terénnej skúšky mal 16 mesiacov. Ako parazit obmedzujúci dávkovanie mal byť zvolený *Parascaris equorum*.

- Na základe typu uskutočnenej štúdie nebola uvedená základná expozícia koníkov zahrnutých do skúšky, a preto adekvátnosť infekcií nemôže byť dokumentovaná. Počet koní s adekvátnou predchádzajúcou liečbou infekcie nie je možné určiť, a preto nebola do skúšky zaradená negatívna kontrolná skupina.

- Počet zahrnutých koní bol príliš nízky na to, aby sa dosiahli významné výsledky. V usmerneniach WAAVP sa uvádza, že pokiaľ ide o terénnu skúšku, v každej z 3 rôznych oblastí sa majú získať údaje najmenej od 100 koní.

- Nebola to multicentrická skúška.

- Priemerná podávaná dávka skúmaného lieku bola zhodne a významne vyššia (40 %, 0,278 mg/kg) než odporúčaná liečebná dávka. Účinnosť sa mala skúmať pri najnižšej odporúčanej dávke. Zistilo sa, že dávka lieku Eqvalan bola v terénnej skúške o 10 % vyššia než bolo indikované.

- Skúmaný liek v štúdiu o bioekvivalencii preukázal nižšiu biologickú dostupnosť v porovnaní s Eqvalanom, uvedeným referenčným liekom, pričom skúmaný liek sa v tejto terénnej skúške podával vo vyššej liečebnej dávke než bola odporúčaná dávka. Preto, ak sa liek podáva v odporúčanej dávke, je možné, že sa nedosiahne účinnosť a že vznikne možná rezistencia voči odčervovaciemu lieku.

- Hoci sa nedokázala nižšia účinnosť v porovnaní s Eqvalanom, nie je to uznávaná miera účinnosti nového lieku. Vypočítané relatívne zníženie počtu vajícok pri použití skúmaného lieku na gram fekálií na 3. deň bolo 88,2 % proti vajíčkam druhu *Strongylus*, a 88,2 % na 8. deň. Pokiaľ ide o vajíčka druhu *Parascaris*, výsledky boli 50 % na 3. deň a 65,2 % na 8. deň. Výsledky účinnosti lieku Eqvalan merané týmto spôsobom boli tiež menej ako 90 %. Výsledky neboli rozdelené podľa druhov parazitov. Tieto výsledky boli pod prijateľnou úrovňou 90 % alebo vyššie, a keďže neexistovala kontrolná skupina pre štatistické porovnanie rozdielov v počtoch parazitov, ktoré by bolo významné pri  $p < 0,05$ , na základe tejto štúdie nie je možné určiť účinnosť Equimectínu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preskúmal údaje tejto štúdie a dospel k záveru, že na 6. deň po liečbe sa v minimálnom množstve 25 gramov fekálií nezistili malé ani veľké larvy strongylov, čo naznačuje 100 % účinnosť pre všetky zvieratá, pričom prepočítaná účinnosť proti *Strongylides* je  $\gg 90$  % na 2. deň a 7 dní po liečbe. Na základe uskutočneného kritického testu bola účinnosť proti *Parascaris* 100 %. Výpočty relatívneho zníženia počtu vajícok neodzrkadľujú tieto výsledky, zvlášť pokiaľ ide o *P. equorum*. Bez pitvy alebo rozsiahlej veľkosti vzorky nie je možné vyvodiť z tejto štúdie akékoľvek významné závery týkajúce sa účinnosti Equimectínu.

Berúc do úvahy túto otázku, výbor dospel k záveru, že na základe dostupných údajov o lieku Equimectin nebola preukázaná bioekvivalencia s referenčným liekom. Účinnosť lieku pri liečbe endoparazitických a ectoparazitických infekcií nebola dokázaná. Predložené údaje nedokázali dokonca ani upravenú indikáciu na liečbu gastrointestinálnych endoparazitických infekcií v prípade koní.

Výbor CVMP odporučil zamietnuť udelenie povolenia na uvedenie na trh a tam, kde je to vhodné, pozastaviť pre Equimectin povolenie na uvedenie na trh.

**PRÍLOHA III**  
**PODMIENKA ZRUŠENIA POZASTAVENIA**

## **PODMIENKA ZRUŠENIA POZASTAVENIA**

Bioekvivalenciu s pôvodným liekom by mala dokázať vhodná štúdia o biologickej dostupnosti alebo by mali byť predložené primerané údaje o rezíduách a účinnosti pre tento druh aplikácie, pričom výsledky takejto štúdie alebo takéto údaje by mali byť predložené príslušnému štátnemu úradu na ďalšie vyhodnotenie.