

**DODATEK I**

**IME, FARMACEVTSKA OBLIKA, JAKOST ZDRAVILA, ŽIVALSKÉ VRSTE, NAČINI  
UPORABE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Država članica	Vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime izdelka	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in način uporabe	Priporočen odmerek
Nizozemska, Avstrija, Belgija, Danska, Finska, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Luksemburg, Norveška, Poljska, Portugalska in Španija.	Le Vet B.V. Nizozemska	Equimectin	Peroralni gel	12 mg/g	Konji	Peroralna uporaba. En odmerek 0,2 mg ivermektina na kg telesne mase. Ponovno zdravljenje se naj izvaja v skladu z epidemiološko situacijo, vendar ne v intervalu, ki je krajši od 30 dni.	En odmerek 0,2 mg ivermektina na kg telesne mase.

**DODATEK II**  
**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

Sedanje vloge ni mogoče oceniti kot zadovoljive, saj ni znanstvene osnove, na podlagi katere bi bilo mogoče odobriti dovoljenje s predlaganim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila (SPC).

Podatki o učinkovitosti proti ektoparazitom niso bili predloženi.

Predlagano besedilo poglavja 4.2 SPC ni utemeljeno. Iz navedbe „Zdravljenje gastrointestinalnih endoparazitskih okužb pri konjih“ sledi, da se s tem zdravilom zdravijo vse gastrointestinalne endoparazitske okužbe pri konjih; „še zlasti“ izraža, da ima izdelek poseben učinek proti navedenim vrstam. Ni primerno, da SPC antiparazitika za konje navaja uporabo izdelka samo proti 5 specifičnim zajedavcem, med katerimi ni za konje pomembnega rodu *Strongylus*, pri čemer pa iz drugih navedb izhaja, da je izdelek učinkovit proti širši populaciji zajedavcev. Posledično tega izdelka ne bi bilo mogoče obravnavati kot medsebojno zamenljivega z drugimi izdelki, ki vsebujejo ivermektin in so že na trgu.

Predlagane indikacije ni mogoče sprejeti. Predloženi podatki ne potrjujejo učinka proti npr. velikim strongilidom, ki so pomembni zajedavci pri konju, poleg tega pa se bo interval med potrebnimi profilaktičnimi zatiranjimi notranjih zajedavcev bistveno skrajšal, saj učinek proti razvojni stopnji L4 malih strongilidov ni dokazan. Paste/peroralni geli z ivermektinom za konje so dobro uveljavljeni na trgu, zato bi predpisovalec zdravila/lastnik živali pričakoval, da je zdravilo Equimectin medsebojno zamenljivo z drugimi razpoložljivimi izdelki iz razreda avermektinov. To ni bilo dokazano, pa tudi dejansko je indikacija tako omejena, da izdelka ne bi bilo mogoče uporabljati za rutinsko zatiranje notranjih zajedavcev pri konjih. Zato ostaja predlog imetnika dovoljenja za promet, čeprav je znanstveno utemeljen, v praksi dejansko zelo vprašljiv.

Na podlagi naslednjega ni mogoče sprejeti medsebojne zamenljivosti z drugimi izdelki, ki vsebujejo ivermektin:

Dokumentacija, ki je bila predložena s to vlogo, obsega literaturo v zvezi z uporabo originatorskega izdelka Eqvalan, primerjalno farmakokinetično raziskavo zdravil Equimectin in Eqvalan ter dodatno klinično terensko raziskavo.

Med postopkom napotitve je bilo ugotovljeno, da predložena bioekvivalenčna raziskava ni ustrezna, da bi lahko dokazala bioekvivalenco (kot jo določa veljavna smernica EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL), vendar pa je glede na primerjalne farmakokinetične podatke mogoče, da je testni izdelek sistemsko biološko manj uporaben od referenčnega izdelka. Zato ustreznosti bibliografskih podatkov o zdravilu Eqvalan za testni izdelek ni mogoče potrditi. Predloženi podatki o ostanku so bili neustrezni, zato čas karence ni ustrezno utemeljen.

Predložena je bila ena terenska raziskava, ki je utemeljevala učinkovitost izdelka. V odgovorih imetnika dovoljenja za promet ni sklicevanja na raziskavo, iz katere izhajajo tabele z rezultati. Če predpostavimo, da se tabele, ki so bile predložene v dokumentaciji odgovora, nanašajo na rezultate terenske raziskave, ki so bili predloženi v izvorni dokumentaciji, so ti podatki neustrezni in jih posledično ni mogoče upoštevati iz naslednjih razlogov:

- Načelni kriterij, uporabljen za primerjavo učinka, je zmanjšanje števila jajčec/identifikacija ličink ali število zajedavcev v raziskavah za določitev odmerka. Postopek testiranja ni upošteval metod za kontrolirano ali kritično raziskavo. To ni v skladu s priporočili veljavne smernice (CVMP/VICH/832/99), po kateri sta »v primeru, da farmakokinetični parametri ne morejo dokazati povezave z učinkovitostjo, za uveljavljani terapevtski učinek potrebni dve raziskavi za določitev odmerka na zajedavcih, ki omejujejo odmerek«. Za raziskave za določitev odmerka velja, da »sta priporočljivi vsaj dve kontrolirani ali, kjer ustreza, kritični raziskavi za določitev odmerka«. Učinkovitost bi bilo mogoče uveljavljati, če bi bila učinkovitost proti posameznemu zajedavcu, označenemu na ovojnini, 90 % ali več, izračunana na podlagi geometričnih povprečij, ter če bi bila razlika med številom zajedavcev pri konjih v kontrolni skupini in pri zdravljenih konjih statistično značilna.

- Iz tabel, ki so vključene v dokumentaciji odgovora, ni razvidno, za katere zajedavce veljajo, prav tako ni razdelitve po vrstah zajedavcev.

- Zajedavci, ki omejujejo uporabo odmerka, niso bili določeni ali izbrani. Znano je, da obstaja možnost razvoja odpornosti pri vrsti *Parascaris equorum* na ivermektin, vendar pa je največje število *P. equorum* mogoče najti pri konjih, starih med 3 in 18 meseci, ki se pasejo. Najmlajši konj, ki je bil vključen v terensko raziskavo, je bil star 16 mesecev. Vrsto *Parascaris equorum* bi morali izbrati kot zajedavca, ki omejujejo odmerek.

- V odvisnosti od vrste izvedene raziskave ni bila podana obremenitev v okolju, kateri so bili izpostavljeni poniji, ki so bili vključeni v raziskavo, zato ustreznosti okužb ni mogoče dokumentirati. Nemogoče je določiti število konjev z ustreznim predhodnim zdravljenjem okužb, saj raziskava ni vsebovala negativne kontrolne skupine.

- Število preučevanih konj je bilo prenizko, da bi bili rezultati merodajni. Smernice združenja WAAVP navajajo, da je treba pri terenskih raziskavah zbrati podatke za najmanj 100 konj za vsako od 3 različnih področij.

- Nobena raziskava ni bila multicentrična.

- Povprečen odmerek testnega izdelka je bil stalno in značilno večji (40 %, 0,278 mg/kg) od priporočenega odmerka za zdravljenje. Učinkovitost bi morala biti preučena pri najmanjšem priporočenem odmerku. Odmerek zdravila Eqvalan pri terenski raziskavi je bil 10 % večji od navedenega.

- Testni izdelek je med bioekvivalenčno raziskavo izkazal manjšo biološko uporabnost od zdravila Eqvalan, ki je naveden kot referenčni izdelek, poleg tega pa je bil uporabljeni odmerek testnega izdelka pri terenski raziskavi večji od priporočenega odmerka za zdravljenje. Posledično obstaja v primeru, ko se zdravilo daje ob upoštevanju priporočenega odmerka, možnost neobstoja učinkovitosti ter potencial za razvoj odpornosti na antihelmintike.

- Čeprav je bila dokazana enakovrednost zdravilu Eqvalan, to ni priznано merilo učinkovitosti novega izdelka. Relativno zmanjšanje števila jajčec rodu *Strongylus* v gramu iztrebkov za testni izdelek je bilo 3. dan 88,2 % in 8. dan 88,2 %. Za jajčeca rodu *Parascaris* je bilo 3. dne zmanjšanje 50 %, 8. dan pa 65,2 %. Tudi rezultati učinkovitosti zdravila Eqvalan, ki so bili izmerjeni na ta način, so bili pod 90 %. Rezultati niso bili razdeljeni glede na vrste zajedavcev. Ti rezultati so bili pod sprejetimi 90 % ali več, ker pa ni bilo kontrolne skupine za statistično primerjavo razlik v številu zajedavcev, ki bi naj bile statistično značilne s  $p < 0,05$ , iz te raziskave ni mogoče določiti učinkovitosti zdravila Equimectin. Imetnik dovoljenja za promet je znova preučil podatke iz te raziskave in izjavil, da 6. dan po zdravljenju v minimalni količini blata 25 gramov ni bilo več ličink ne malih ne velikih strongilidov, kar kaže na 100 % učinkovitost za vse živali, preračunana učinkovitost proti strongilidom za 2. in 7. dan po zdravljenju pa je  $\gg 90$  %. Na podlagi opravljene kritične raziskave je bila učinkovitost proti rodu *Parascaris* 100 %. Izračuni relativnega zmanjšanja števila jajčec ne odražajo teh izsledkov, še zlasti ne pri vrsti *P. equorum*. Brez nekropsije ali velikega vzorca ni mogoče priti do merodajnih zaključkov iz te raziskave glede učinkovitosti zdravila Equimectin.

Odbor je po presoji zadeve sklenil, da na osnovi razpoložljivih podatkov o zdravilu Equimectin bioekvivalenca z referenčnim izdelkom ni bila dokazana. Učinkovitost izdelka za zdravljenje endo- in ektoparazitskih okužb ni bila dokazana. Tudi spremenjene indikacije za zdravljenje gastrointestinalnih endoparazitskih okužb pri konjih predloženi podatki ne dokazujejo.

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je priporočil zavrnitev podelitve dovoljenja za promet in umik dovoljenja za promet za zdravilo Equimectin, kjer je ustrezno.

**DODATEK III**  
**POGOJ ZA PREKLIC UMIKA**

## **POGOJ ZA PREKLICA UMIKA**

Bioekvivalenco z originatorskim izdelkom mora potrditi ustrezna raziskava biološke uporabnosti oziroma predložiti je treba ustrezne podatke o ostankih in učinkovitosti za tovrstno uporabo, rezultate takšne raziskave ali takšne podatke pa je treba predložiti ustreznemu državnemu organu v nadaljnjo presojo.