

BILAGA I

**NAMN, LÄKEMEDELSFORM, LÄKEMEDELSSTYRKA, DJURART,
ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

Medlemsstat	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Frekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Nederländerna, Österrike, Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Tyskland, Grekland, Ungern, Irland, Italien, Luxemburg, Norge, Polen, Portugal och Spanien	Le Vet B.V. Nederländerna	Equimectin	Oral gel	12 mg/g	Häst	Oral användning. Engångsdos med 0,2 mg ivermektin per kg kroppsvikt. Upprepad behandling bör göras i enlighet med den epidemiologiska situationen, men tidigast efter 30 dagar.	Engångsdos med 0,2 mg ivermektin per kg kroppsvikt.

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Föreliggande ansökan kan inte anses vara tillfredsställande eftersom det inte finns något vetenskapligt underlag för att bevilja ett godkännande med den föreslagna produktresumén.

Inga data som stöder effekt mot ektoparasiter har lagts fram.

Det finns inte något stöd för förslagets ordalydelse för avdelning 4.2 i produktresumén. Påståendet ”Behandling av gastrointestinala endoparasitinfektioner hos hästar” antyder att **alla** gastrointestinala endoparasitinfektioner hos hästar kan behandlas med detta läkemedel; ”särskilt” antyder att läkemedlet har en konkret effekt mot de uppräknade arterna. Det är inte praktiskt att en produktresumé för ett maskmedel för hästar endast anger 5 parasiter, vilka inte inkluderar den viktiga *Strongylus* genus, som medlet kan användas mot, men antyder att produkten är verksamt mot en bredare grupp parasiter. Denna produkt kan därför inte anses vara utbytbar med andra produkter som innehåller ivermektin och redan finns på marknaden.

Den föreslagna indikationen kan inte godkännas. Dess effekt mot till exempel stora strongylider, som är viktiga parasiter hos hästar, stöds inte av framlagda data, och eftersom dess effekt mot L4-stadier av små strongylider inte har dokumenterats, kommer perioden för nödvändig profylaktisk avmaskning att förkortas markant. Pastor eller geler som innehåller ivermektin för hästar är väl etablerade på marknaden, och förskrivaren/djurägaren bör kunna förvänta sig att Equimectin ska vara utbytbar mot andra tillgängliga produkter i klassen avmaskningsmedel med avermektin. Detta har inte påvisats, och indikationen är i själva verket så begränsad att produkten inte kan användas för rutinmässig avmaskning på hästar. Förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning förblir följaktligen i praktiken mycket tveksamt, även om det är underbyggt i vetenskapligt hänseende.

På grundval av följande är det inte möjligt att lämna godkännande för utbytbarhet med andra produkter som innehåller ivermektin:

Den dokumentation som lämnats in tillsammans med denna ansökan består av litteratur som behandlar användningen av originalläkemedlet Eqvalan, en jämförande farmakokinetisk studie av Equimectin och Eqvalan och en kompletterande klinisk fältstudie.

Under hänskjutningsförfarandet har det fastställts att den inlämnade bioekvivalensstudien inte kunde påvisa bioekvivalens (enligt definitionen i den gällande riktlinjen EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL). Av data från den jämförande farmakokinetiska studien framgår emellertid att det testade läkemedlet har lägre biotillgänglighet än referensläkemedlet. Det är därför inte möjligt att fastställa vilken relevans bibliografiska data för Eqvalan har för det testade läkemedlet. Data för restmängder var otillräckliga, och det saknas därför tillräckligt stöd för karenstiden.

En enda fältstudie lämnades in för att styrka läkemedlets effekt. I svaren från innehavaren av godkännande för försäljning saknas hänvisningar till den studie som ligger till grund för resultattabellerna. Om det förhåller sig så att de tabeller som lämnats in i svarsdossiern avser resultaten från den fältstudie som lämnades in i den ursprungliga ansökan, är dessa data otillräckliga och därför irrelevanta av följande skäl:

– Det viktigaste kriteriet som används för att jämföra effekt är minskning av antalet ägg/identifiering av larver eller antal parasiter i studier för att styrka doseringen. Vid provningen har metoderna för en kontrollerad eller kritisk provning inte följts. Detta står inte i överensstämmelse med rekommendationerna i gällande riktlinjedokument (CVMP/VICH/832/99), ”i de fall där farmakokinetiska parametrar inte kan påvisa ett förhållande med effekt kommer det att krävas två studier för att bekräfta doseringen med den dosbegränsande parasiten för att styrka behandlingens effekt”. För studier för att styrka doseringen ”rekommenderas ... minst två kontrollerade eller där så är lämpligt kritiska studier för att styrka doseringen”. Det är möjligt att hävda att medlet är effektivt om effekten mot varje parasit som anges i märkningen var 90 procent eller högre, baserat på beräkningar av geometriska genomsnittsvärden, och det fanns en statistiskt signifikant skillnad i antalet parasiter mellan hästar i kontrollgruppen och behandlade hästar.

- I de tabeller som inkluderas i svarsdossiern anges inte vilka parasiter det gäller, och det saknas en uppdelning på olika parasitarter.
 - Någon dosbegränsande parasit har inte angetts eller valts ut. Det är bekant att det finns en potentiell uppbyggnad av resistens mot ivermektin hos *Parascaris equorum*, men det högsta antalet *Parascaris equorum* kan påträffas i betande hästar som är mellan 3 och 18 månader gamla. Den yngsta häst som ingick i fältundersökningen var 16 månader gammal. *Parascaris equorum* borde ha valts som dosbegränsande parasit.
 - På grundval av den typ av studie som genomfördes fanns det inte någon uppgift om vilken bakgrundsexponering som de ponnyer som ingick i studien hade utsatts för, och det är därför inte möjligt att dokumentera hur pass giltiga infektionerna var. Det är inte möjligt att fastställa antalet hästar som fått lämplig förbehandling mot infektionerna eftersom det inte fanns någon negativ kontrollgrupp.
 - Antalet rekryterade hästar var för lågt för att ge meningsfulla resultat. I riktlinjerna från WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology) sägs att det är nödvändigt att ha data för minst 100 hästar på vart och ett av 3 olika områden för en fältundersökning.
 - Provningsen var inte multicentrisk.
 - Den genomsnittsdos av det testade läkemedlet som administrerades låg genomgående markant över (40 procent, 0,278 mg/kg) den rekommenderade behandlingsdosen. Effekten borde ha undersökts för den lägsta rekommenderade dosen. Det framkom att dosen av Eqvalan var 10 procent högre än angett i fältundersökningen.
 - Det testade läkemedlet gav lägre värden för biotillgänglighet jämfört med Eqvalan, det angivna referensläkemedlet, under bioekvivalensstudien och administrerades med en dos som översteg den behandlingsdos som rekommenderades i fältundersökningen. Om läkemedlet administreras med rekommenderad dosering finns det därför risk för bristande effekt och potentiell resistens mot maskmedel.
 - Det har visserligen påvisats att medlet inte är sämre än Eqvalan, men detta är inte ett erkänt mått på effekt för en ny produkt. Relativ minskning av antalet ägg per gram fekalier för det testade läkemedlet beräknades vara 88,2 procent mot ägg av strongylidtyp dag 3 och 88,2 procent dag 8. För ägg av parascaristyp var resultatet 50 procent dag 3 och 65,2 procent dag 8. De resultat för Eqvalans effekt som uppmättes på detta sätt låg också under 90 procent. Resultaten var inte uppdelade för varje parasitart. Dessa resultat låg under det godkända värdet på 90 procent eller högre, och eftersom det inte fanns någon kontrollgrupp med vilken det var möjligt att göra en statistisk jämförelse av skillnader i antalet parasiter, vilken bör vara signifikant vid $p < 0,05$, går det inte att fastställa Equimectins effekt utifrån denna studie. Innehavaren av godkännandet för försäljning gick igenom data från den här studien på nytt och framhöll att inga små eller stora strongylidlarver upptäcktes i en minsta mängd av 25 gram fekalier på dag 6 efter behandling, vilket tyder på 100 procent effekt för alla djur. Den omräknade effekten mot strongylider är > 90 procent på dag 2 och 7 efter behandling. Effekten mot *Parascaris* var 100 procent på grundval av den kritiska provning som utfördes. Beräkningarna av relativ minskning av antalet ägg återspeglar inte dessa resultat, särskilt inte när det gäller *P. equorum*. Utan obduktion eller omfattande provtagning är det inte möjligt att dra några meningsfulla slutsatser om Equimectins effekt från denna studie.
- Efter att ha behandlat frågan fann kommittén att bioekvivalens med referensläkemedlet inte har visats för Equimectin med utgångspunkt i de uppgifter som förelåg. Läkemedlets effekt för behandling av infektioner av endo- och ektoparasiter har inte påvisats. Inte heller den ändrade indikationen för behandling av gastrointestinala endoparasitinfektioner hos hästar har påvisats av inlämnade data.
- CVMP rekommenderade att godkännande för försäljning inte ska beviljas för Equimectin samt att godkännande för försäljning för Equimectin i tillämpliga fall ska dras in.

BILAGA III

VILLKOR FÖR ATT HÄVA INDRAGNINGEN

VILLKOR FÖR ATT HÄVA INDRAGNINGEN

Bioekvivalens med originalläkemedlet bör visas genom en lämplig studie av biotillgänglighet, eller också bör tillräckliga data med avseende på restmängder och effekt för denna tillämpning lämnas in till relevant nationell myndighet för fortsatt bedömning.