

PŘÍLOHA I

**NÁZEV, LÉKOVÁ FORMA, OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK, ŽIVOČIŠNÉ DRUHY,
ZPŮSOBY PODÁNÍ A DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Členský stát	Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název přípravku	Léková forma	Obsah léčivých látek	Cílové živočišné druhy	Četnost a způsob podání	Doporučená dávka
Nizozemsko, Rakousko, Belgie, Dánsko, Finsko, Francie, Německo, Řecko, Maďarsko, Irsko, Itálie, Lucembursko, Norsko, Polsko, Portugalsko a Španělsko.	Le Vet B.V. Nizozemsko	Equimectin	Gel určený k perorálnímu podání	12mg/g	koně	Perorální použití. Jednorázové podání 0,2 mg ivermectinu na kg tělesné hmotnosti. K opakované léčbě by mělo být přikročeno na základě epidemiologické situace, ne však dříve než po 30 dnech	Jednorázové podání 0,2 mg ivermectinu na kg tělesné hmotnosti.

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

Současnou žádost nelze považovat za uspokojivou, jelikož nejsou k dispozici žádné vědecké podklady, na jejichž základě by bylo možno udělit rozhodnutí o registraci s navrhovaným souhrnem údajů o přípravku.

Nebyly předloženy žádné údaje ohledně účinnosti proti ektoparazitům.

Navrhované znění bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku není podpořeno. Formulace ‚léčba gastrointestinálních endoparazitárních infekcí u koní‘ implikuje skutečnost, že přípravkem se léčí **všechny** gastrointestinální endoparazitární infekce koní, a slovo ‚zejména‘ implikuje skutečnost, že přípravek vykazuje specifický účinek proti uvedeným druhům. Není praktické, aby se v souhrnu údajů o přípravku, který je určen k odčervení koní, uvedlo použití pouze proti 5 konkrétním parazitům, jež nezahrnují důležitý rod *Strongylus* u koní, ale uvést, že přípravek působí proti širší populaci parazitů. Proto tento přípravek nebude považován za zaměnitelný s ostatními přípravky obsahujícími ivermectin, které jsou již dostupné na trhu.

Navrhovanou indikaci nelze akceptovat. Např. účinek proti velkým strongylům, jež představují významné parazity u koní, není podpořen předloženými údaji, a vzhledem ke skutečnosti, že účinek na fázi L4 malých strongylů není podložen, období mezi nezbytným profylaktickým odčervením bude výrazně zkráceno. Pasty a perorální gely s obsahem ivermectinu, určené pro koně, jsou na trhu zavedené a osoby předepisující léky a majitelé zvířat budou očekávat, že Equimectin bude zaměnitelný s ostatními přípravky třídy avermectinů. Toto nebylo prokázáno a indikace přípravku je v zásadě natolik omezená, že přípravek se nedá použít pro rutinní odčervení koně. Z tohoto důvodu návrh držitele rozhodnutí o registraci zůstává z praktického hlediska velmi sporný, přestože byl vědecky podložen.

Zaměnitelnost s jinými přípravky obsahujícími ivermectin nelze akceptovat na základě následujících skutečností:

Dokumentace předložená společně s touto žádostí obsahuje literaturu vztahující se k použití referenčního přípravku Eqvalan, komparativní farmakokinetickou studii, která použila Equimectin a Eqvalan, a doplňkovou klinickou terénní studii.

Během procesu přezkoumání bylo stanoveno, že předložená studie bioekvivalence nedostačovala k prokázání bioekvivalence (jak je definováno v aktuální směrnici EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL), nicméně na základě farmakokinetických údajů se lze domnívat, že testovaný přípravek je systémově méně biologicky dostupný než přípravek referenční. Proto nelze potvrdit relevanci bibliografických údajů týkajících se přípravku Eqvalan pro testovaný přípravek. Předložené údaje o reziduiích byly nedostatečné, a proto ani ochranná lhůta není náležitě podložena.

Na podporu účinnosti přípravku byla předložena jediná terénní studie. V odpovědích držitele rozhodnutí o registraci se nevyskytuje žádný odkaz na studii, z níž pocházejí tabulky výsledků. Pokud se má za to, že tabulky předložené jako součást dokumentace, poskytnuté v rámci přezkoumání, vycházejí z výsledků terénní studie, předložené v rámci původní dokumentace, pak jsou tyto údaje nedostatečné a tudíž nerelevantní, a to z následujících důvodů:

- Základními kritérii, která se používají pro porovnání účinku je úbytek počtu vajíček/zjištění larev nebo počet parazitů ve studiích potvrzení dávkování. Test neprobíhal podle metod kontrolního ani kritického testu, což nevyhovuje doporučení současného metodického dokumentu (CVMP/VICH/832/99): ‚pokud farmakokinetické parametry nemohou prokázat souvislost s účinností přípravku, bude zapotřebí dvou studií potvrzení dávkování, které pro stanovení terapeutické dávky použijí dávku omezujícího parazita.‘ Pokud se týká potvrzení dávkování, ‚jsou doporučeny nejméně dvě kontrolované studie, popř. studie potvrzení kritického dávkování, je-li potřeba...‘ Přípravek lze označit za účinný, pokud účinnost proti každému z parazitů, uvedenému na etiketě, je 90 % nebo vyšší (zjišťuje se na základě výpočtu geometrického průměru), a pokud byl zjištěn statisticky významný rozdíl v počtu parazitů mezi kontrolní a léčenou skupinou koní.

- Tabulky obsažené v dokumentaci, předložené jako odpovědi na otázky v rámci přezkoumání, neuvádějí, na které parazity je odkazováno, a taktéž neuvádějí rozpis jednotlivých druhů parazitů.

- Nebyl konkretizován ani zvolen dávku omezující parazit. Je známo, že potenciálně dochází k vytvoření rezistence na ivermectin u *Parascaris equorum*, nicméně nejvyšší počet *P. equorum* je možné zjistit u pasoucích se koní ve věku 3-18 měsíců. Nejmladší koně, zahrnutí do terénní studie, přitom měli 16 měsíců věku. Jako dávku omezující parazit měl být zvolen *Parascaris equorum*.

- Soudě podle typu provedené studie nebyla uvedena podkladová expozice poníků zahrnutých do studie, a proto nelze zdokumentovat adekvátnost infekcí. Není možno určit počet koní s adekvátním předlčením infekce, jelikož nebyla do studie zahrnuta žádná negativní kontrolní skupina.

- Počet koní zahrnutých do studie byl příliš nízký na to, aby byly získány smysluplné výsledky. Směrnice WAAVP uvádějí, že u terénní studie by měly být pro každou ze 3 různých oblastí zjištěny údaje nejméně o 100 koní.

- Nešlo o multicentrickou studii.

- Průměrná podaná dávka testovaného přípravku byla konzistentně a výrazně vyšší (40 %, 0,278 mg/kg) než doporučená terapeutická dávka. Účinnost měla být zkoumána při nejnižší doporučené dávce. Bylo zjištěno, že dávka Eqvalanu byla v terénní studii o 10 % vyšší než bylo indikováno.

- Testovaný přípravek v rámci studie bioekvivalence prokázal v porovnání s Eqvalanem, citovaným referenčním přípravkem, nižší biodostupnost a v rámci terénní studie byl testovaný přípravek podáván ve větší než doporučené dávce. Proto existuje možnost nedostatečné účinnosti a potenciální rezistence proti hlístopudným přípravkům, bude-li přípravek podáván v doporučené dávce.

- Ačkoli bylo prokázáno, že přípravek není méně účinný než Eqvalan, nejedná se o uznané měřítko účinnosti nového přípravku. Relativní úbytky počtu vajíček na jeden gram výkalů u testovaného přípravku byly spočítány takto: 88,2 % u vajíček strongylového typu po 3 dnech a 88,2 % po 8 dnech. U vajíček typu *Parascaris* byly výsledné hodnoty 50 % po 3 dnech a 65,2 % po 8 dnech. Výsledky s ohledem na účinnost Eqvalanu měřené tímto způsobem byly rovněž pod 90 %. Výsledky nebyly rozděleny dle druhů parazitů. Tyto výsledky byly pod akceptovatelnou hodnotou 90 % a více, a jelikož nebyla k dispozici kontrolní skupina pro statistické porovnání rozdílů v počtech parazitů, které by měly být signifikantní, tj. $p < 0,05$, není možné na základě této studie určit účinnost Equimectinu. Držitel rozhodnutí o registraci znovu prověřil údaje z této studie a uvedl, že po 6 dnech léčby nebyly v minimálním množství 25 gramů výkalů detekovány žádné malé ani velké larvy strongylového typu, což naznačuje 100% účinnost pro všechna zvířata, a že přepočítaná účinnost proti strongylidům činila > 90 % po 2 a 7 dnech léčby. Na základě provedeného kritického testu byla účinnost proti *Parascaris* 100 %. Výpočty relativního úbytku vajíček však neodrážejí tato zjištění, zejména v případě *P. Equorum*. Bez nekropsie nebo vzorku velké velikosti není možné z této studie získat smysluplné závěry ohledně účinnosti Equimectinu.

Výbor po zvážení celé záležitosti dospěl k závěru, že na základě dostupných údajů nelze prokázat bioekvivalenci Equimectinu s referenčním přípravkem. Účinnost přípravku s ohledem na léčbu endo- a ektoparazitárních infekcí nebyla prokázána. Dokonce ani upravená indikace k léčbě gastrointestinálních endoparazitárních infekcí u koní nebyla předloženými údaji prokázána.

Výbor CVMP doporučil zamítnout žádost o udělení rozhodnutí o registraci a pozastavit registraci Equimectinu, kde je to na místě.

PŘÍLOHA III
PODMÍNKA UKONČENÍ POZASTAVENÍ

PODMÍNKA UKONČENÍ POZASTAVENÍ

Bioekvivalence s referenčním přípravkem by měla být prokázána náležitou studií bioekvivalence, nebo by pro tento druh žádosti měly být předloženy náležité údaje s ohledem na rezidua a účinnost, a výsledky takové studie, popř. zmíněné údaje, by měly být předloženy k dalšímu posouzení příslušnému orgánu na národní úrovni.