

BILAG I

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER,
INDGIVELSESVÆJ OG INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

| Medlemsstat | Ansøger eller indehaver af markedsførings-tilladelsen | Særnavn | Lægemiddelform | Styrke | Dyrearter | Indgivelsesvej og -hyppighed | Anbefalet anvendelse |
|---|---|------------|----------------|---------|-----------|--|--|
| Nederlandene, Østrig, Belgien, Danmark, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Luxembourg, Norge, Polen, Portugal og Spanien | Le Vet B.V. Nederlandene | Equimectin | Oral gel | 12 mg/g | Heste | Oral anvendelse. En enkelt indgift af 0,2 mg ivermectin pr. kg legemsvægt. Genbehandling skal ske alt efter den epidemiologiske situation, men ikke med mindre end 30 dages interval | En enkelt indgift af 0,2 mg ivermectin pr. kg legemsvægt |

BILAG II

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

Den aktuelle ansøgning kan ikke anses for at være fyldestgørende, da der ikke findes nogen videnskabelig baggrund for tildeling af en tilladelse med det foreslåede produktresumé.

Der er ikke indhentet data vedrørende virkningen mod ectoparasitter.

Formuleringen af forslaget til afsnit 4.2 i produktresuméet understøttes ikke. Erklæringen 'Behandlingen af gastrointestinale endoparasit-infektioner hos heste' antyder, at **alle** gastrointestinale endoparasit-infektioner hos heste behandles med dette produkt; 'især' antyder, at produktet har en særlig virkemåde mod de angivne arter. Det er ikke praktisk, at et produktresumé for et ormemiddel til heste kun angiver anvendelse af midlet mod fem bestemte parasitter, som ikke omfatter den vigtige Strongylus-slægt hos heste, som midlet kan anvendes mod, men antyder, at midlet har en virkning mod en bredere population af parasitter. Dette middel vil derfor ikke blive anset for at kunne udskiftes med andre produkter, der indeholder ivermectin, og som allerede er på markedet.

Den foreslåede indikation kan ikke accepteres. Virkningen mod fx de store strongyloider, som er fremtrædende parasitter hos heste, understøttes ikke af de fremlagte data, og desuden vil perioden mellem de nødvendige profylaktiske ormekure blive betydeligt afkortet, da effekten på de små strongyloiders L4-stadium ikke er underbygget. Pasta/oral gel, der indeholder ivermectin, til heste er veletableret på markedet, og den ordinerende dyrlæge/dyrets ejer vil forvente, at Equimectin kan udskiftes med andre tilgængelige produkter i avermectin-klassen. Dette er ikke blevet påvist, og indikationen er faktisk så begrænset, at produktet ikke kan anvendes som rutinemæssig ormekur til heste. Selvom det er videnskabeligt begrundet, forbliver forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen derfor meget tvivlsomt.

På baggrund af følgende kan udskiftelighed med andre produkter, der indeholder ivermectin, ikke accepteres:

Dokumentationen, der er indsendt sammen med denne ansøgning, består af litteratur, som refererer til anvendelsen af det oprindelige produkt, Eqvalan, en komparativ farmakokinetisk undersøgelse med anvendelse af Equimectin og Eqvalan samt en supplerende klinisk feltundersøgelse.

Under henvisningsproceduren blev det fastlagt, at den indsendte bioækvivalensundersøgelse ikke var tilstrækkelig til at påvise bioækvivalens (endelig definition i den gældende vejledning EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL). Med baggrund i de komparative farmakokinetiske data er det dog muligt, at testproduktet er systemisk mindre biotilgængeligt end referenceproduktet. Relevansen af de bibliografiske data vedrørende Eqvalan for testproduktet kan derfor ikke bekræftes. De indleverede oplysninger om restmængder var utilstrækkelige, og seponeringsperioden understøttes derfor ikke nok.

En enkelt feltundersøgelse blev indsendt til understøttelse af produktets effekt. Der er ingen henvisning i responserne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til den undersøgelse, som lå til grund for resultattabellerne. Hvis det antages, at de tabeller, der blev indsendt i responsdossiererne, henviser til resultaterne af den feltundersøgelse, der blev indsendt i de oprindelige akter, er disse data utilstrækkelige og derfor irrelevante af følgende årsager:

- Det vigtigste kriterium, der er anvendt til en sammenligning af effekten, er reduktionen i antal æg/larveidentifikation eller antal parasitter i undersøgelser til kontrol af dosis. Testproceduren fulgte ikke metoderne for en kontrolleret eller kritisk test. Dette følger ikke anbefalingerne i det gældende vejledende dokument (CVMP/VICH/832/99) 'I de tilfælde, hvor farmakokinetiske parametre ikke kan påvise et forhold med effekt, kræves der to dosisbekræftende undersøgelser med den dosisbegrænsende parasit for at understøtte behandlingens virkning.' I forbindelse med undersøgelser til kontrol af dosis 'anbefales mindst to kontrollerede, eller i påkommende tilfælde, kritiske dosisbekræftende undersøgelser' Virkningsfuldhed kan hævdes, hvis virkningen mod hver parasit, der er angivet på etiketteringen, var på 90% eller mere på baggrund af en beregning af geometriske midler, og der var en statistisk signifikant forskel i antal parasitter mellem kontrol og behandlede heste.

- Tabellerne i responsdossiererne angiver ikke hvilke parasitter, der henvises til, og der er ingen opdeling af parasitarterne.

- Den dosisbegrænsende parasit var ikke nærmere angivet eller valgt. Det vides, at der er en potentiel akkumulering af resistens over for ivermectin i *Parascaris equorum*. Det højeste antal *P. equorum* kan dog findes i 3-18 måneder gamle heste på græs. Den yngste hest i feltundersøgelsen var 16 måneder gammel. *Parascaris equorum* skulle have været valgt som den dosisbegrænsende parasit.

- Baseret på den type undersøgelse, der blev gennemført, blev baggrundseksposeringen for ponyerne i undersøgelsen ikke angivet, og infektionernes tilstrækkelighed kan derfor ikke dokumenteres. Antallet af heste med en tilstrækkelig infektionsforbehandling er umulig at fastlægge, da ingen negativ kontrolgruppe deltog.

- Det inkluderede antal heste var for lavt til at opnå meningsfulde resultater. retningslinjerne fra WAAVP angiver, at der til en feltundersøgelse skal indhentes data fra mindst 100 heste inden for hvert af tre forskellige områder.

- Dette var ikke en multicenter-undersøgelse.

- Den gennemsnitlige dosis af det indgivne testprodukt var konsekvent og markant mere (40 %, 0,278 mg/kg) end den anbefalede behandlingsdosis. Effekten skulle have været undersøgt ved den laveste anbefalede dosis. Det blev konstateret, at dosis af Eqvalan var 10 % højere i feltundersøgelsen end angivet.

- Testproduktet viste lavere biotilgængelighed sammenlignet med Eqvalan det anførte referenceprodukt, i undersøgelsen af bioækvivalens, og testproduktet blev i feltundersøgelsen indgivet i doser, der var større end den anbefalede behandlingsdosis. Hvis produktet administreres i den anbefalede dosis, er der derfor mulighed for mangel på effekt og mulighed for anthelmintisk resistens.

- Selvom noninferioritet blev påvist i forhold til Eqvalan, er dette ikke et anerkendt mål for effekten af et nyt produkt. De relative fald i antal æg pr. gram fæces for testproduktet blev beregnet til at være 88,2% i forhold til æg af Strongylus-typen på dag 3 og 88,2% på dag 8. For æg af Parascaris-typen var resultaterne 50 % på dag 3 og 65,2 % på dag 8. Resultaterne for effekten af Eqvalan, der blev målt på denne måde, var ligeledes under 90%. Resultaterne var ikke inddelt for hver parasitart. Disse resultater var under de accepterede 90 % eller derover, og da der ikke var nogen kontrolgruppe til statistisk sammenligning af forskellene i parasittal, som skulle være signifikant ved $p < 0,05$, er det ikke muligt at fastlægge effekten af Equimectin med baggrund i denne undersøgelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgik dataene fra denne undersøgelse på ny og angav, at der på dag 6 efter behandlingen ikke blev fundet hverken små eller store Strongylus-larver i en fæcesmængde på mindst 25 gram, hvilket tyder på en 100 % effekt for alle dyr, og den genberegnete effekt over for strongyloider er $\gg 90$ % på 2. og 7. dag efter behandling. Effekten over for Parascaris var på baggrund af den gennemførte kritiske test 100 %. Beregningerne af de relative fald i antal æg afspejler ikke disse fund, især for så vidt angår *P. equorum*. Uden nekropsi eller en større stikprøvestørrelse er det umuligt at drage nogen meningsfulde konklusioner af denne undersøgelse for så vidt angår effekten af Equimectin.

Efter overvejelse af sagen konkluderede komitéen, at på baggrund af de tilgængelige data for Equimectins er bioækvivalens med referenceproduktet ikke påvist. Produktets virkning til behandling af endo- og ektoparasitiske infektioner er ikke blevet påvist. Selv den ændrede indikation for behandlingen af gastrointestinale endoparasitiske infektioner hos heste er ikke blevet påvist med de indleverede data.

CVMP anbefalede afslag på markedsføringstilladelse og suspension af markedsføringstilladelsen til Equimectin, hvor dette er relevant.

BILAG III

BETINGELSE FOR OPHÆVELSE AF SUSPENDINGEN

BETINGELSE FOR OPHÆVELSE AF SUSPENDINGEN

Bioækvivalensen med det oprindelige produkt skal påvises med en passende biotilgængelighedsundersøgelse, eller fyldestgørende data vedrørende restmængder og effekt for denne type anvendelse skal indleveres, og resultaterne af en sådan undersøgelse eller sådanne data skal indsendes til de relevante nationale myndigheder med henblik på yderligere vurdering.