

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κράτος μέλος	Αιτών ή κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικά είδη	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Κάτω Χώρες, Αυστρία, Βέλγιο, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λουξεμβούργο, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία και Ισπανία.	Le Vet B.V. Κάτω Χώρες	Equimectin	Πόσιμη γέλη	12mg/g	Ύππιοι	Από στόματος χρήση. Μία μόνο χορήγηση 0,2 mg ιβερμεκτίνης ανά kg σωματικού βάρους. Η επαναθεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται ανάλογα με την επιδημιολογική κατάσταση, αλλά μετά από την παρέλευση διαστήματος τουλάχιστον 30 ημερών	Μία χορήγηση 0,2 mg ιβερμεκτίνης ανά kg σωματικού βάρους.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

Η παρούσα αίτηση δεν μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική καθώς δεν υπάρχει επιστημονική βάση επί της οποίας να μπορεί να στηριχθεί η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας με την προτεινόμενη ΠΧΠ.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα εναντίον των εκτοπαρασίτων.

Η διατύπωση της πρότασης για την Ενότητα 4.2 της ΠΧΠ δεν τεκμηριώνεται. Η δήλωση 'Θεραπεία γαστρεντερικών ενδοπαρασιτικών λοιμώξεων σε ίππους' υποδηλώνει ότι με το παρόν προϊόν αντιμετωπίζονται **όλες** οι γαστρεντερικές ενδοπαρασιτικές λοιμώξεις στους ίππους. Η λέξη 'ιδίως' υποδηλώνει ότι το προϊόν έχει ειδική δράση εναντίον των ειδών που αναφέρονται. Η ΠΧΠ που αναφέρεται σε ανθελμινθικό ιπποειδών στερείται πρακτικής αξίας όταν υποδεικνύει τη χρήση του προϊόντος εναντίον μόνο 5 ειδικών παρασίτων, στα οποία δεν περιλαμβάνεται καν το σημαντικό για τους ίππους γένος *Strongylus*, και υποδηλώνει απλά την αποτελεσματικότητα του προϊόντος για ευρύτερο πληθυσμό παρασίτων. Συνεπώς, το συγκεκριμένο προϊόν δεν μπορεί να θεωρείται εναλλάξιμο με άλλα προϊόντα που περιέχουν ιβερμεκτίνη και ήδη κυκλοφορούν στην αγορά.

Η προτεινόμενη ένδειξη δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή. Η δράση κατά, λ.χ. των μεγάλων στρογγύλων που είναι σημαντικά παράσιτα στα ιπποειδή δεν τεκμηριώνεται από τα προσκομισθέντα δεδομένα και, επιπλέον, δεδομένου ότι η επίδραση στο στάδιο L4 των μικρών στρογγύλων δεν αποδεικνύεται, το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ των προληπτικών αποπαρασιτισμών θα είναι σημαντικά βραχύτερο. Οι πάστες / πόσιμες γέλες για ιπποειδή που περιέχουν ιβερμεκτίνη είναι ευρέως γνωστές στην αγορά και ο συνταγογράφος ιατρός/ ιδιοκτήτης των ζώων θα περίμενε το Equimectin να είναι εναλλάξιμο με άλλα διαθέσιμα προϊόντα της κλάσης της αβερμεκτίνης. Τούτο δεν αποδείχτηκε και, μάλιστα, η ένδειξη είναι τόσο περιορισμένη που το προϊόν δεν μπορεί να χρησιμοποιείται για τον τακτικό αποπαρασιτισμό των ιπποειδών. Συνεπώς, η πρόταση του ΚΑΚ, αν και δικαιολογείται επιστημονικά, στην πράξη παραμένει ιδιαίτερα αμφισβητήσιμη.

Η εναλλαξιμότητα με άλλα προϊόντα που περιέχουν ιβερμεκτίνη δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή για τους ακόλουθους λόγους:

Η τεκμηρίωση που υποβλήθηκε με την παρούσα αίτηση συνίσταται σε βιβλιογραφία αναφορικά με τη χρήση του αρχικού προϊόντος Eqvalan, μια συγκριτική φαρμακοκινητική μελέτη μεταξύ των Equimectin και Eqvalan, και μια συμπληρωματική κλινική επιτόπια μελέτη.

Κατά την παραπεμπτική διαδικασία διαπιστώθηκε ότι η υποβληθείσα μελέτη βιοϊσοδυναμίας δεν αποδείκνυε επαρκώς τη βιοϊσοδυναμία (όπως αυτή ορίζεται στο ισχύον έγγραφο καθοδήγησης EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL) ωστόσο, από τα συγκριτικά φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν αποκλείεται το δοκιμαστικό προϊόν να είναι συστηματικά λιγότερο βιοδιαθέσιμο από ό,τι το προϊόν αναφοράς. Ως εκ τούτου, η συνάφεια των βιβλιογραφικών δεδομένων για το Eqvalan με το δοκιμαστικό προϊόν δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με τα κατάλοιπα ήταν ανεπαρκή και, συνεπώς, το χρονικό διάστημα αναμονής δεν τεκμηριώνεται επαρκώς.

Υποβλήθηκε μία μόνο επιτόπια μελέτη προς επίρρωση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος. Στις απαντήσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας δεν υπάρχει αναφορά στη μελέτη από την οποία προέκυψαν οι πίνακες αποτελεσμάτων. Εάν θεωρηθεί ότι οι πίνακες που υποβλήθηκαν στον φάκελο απάντησης αναφέρονται στα αποτελέσματα της επιτόπιας έρευνας που είχε υποβληθεί στον αρχικό φάκελο, τότε τα εν λόγω δεδομένα είναι ανεπαρκή και, συνεπώς, μη σχετικά για τους ακόλουθους λόγους:

- Τα βασικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση της επίδρασης είναι η μείωση του αριθμού των αβγών/ ο προσδιορισμός προνυμφών ή οι μετρήσεις παρασίτων σε μελέτες επιβεβαίωσης της δοσολογίας. Η διαδικασία της δοκιμής δεν ακολουθούσε τις μεθόδους των ελεγχόμενων ή των κρίσιμων δοκιμών. Το γεγονός αυτό αντιβαίνει στις συστάσεις του ισχύοντος εγγράφου καθοδήγησης (CVMP/VICH/832/99), «όπου οι φαρμακοκινητικοί παράγοντες δεν μπορούν να αποδείξουν την ύπαρξη σχέσης με την αποτελεσματικότητα, τότε χρειάζονται δύο μελέτες επιβεβαίωσης της δοσολογίας με τη χρήση του παρασίτου περιορισμού της δόσης για την υποστήριξη της θεραπευτικής ένδειξης...». Για τις μελέτες επιβεβαίωσης της δοσολογίας, «συνιστάται η διενέργεια τουλάχιστον δύο ελεγχόμενων ή, ανάλογα με την περίπτωση, κρίσιμων μελετών επιβεβαίωσης δόσης...». Η

αποτελεσματικότητα μπορεί να υποστηριχθεί εάν η δράση εναντίον εκάστου παρασίτου το οποίο δηλώνεται στην επισήμανση ήταν τουλάχιστον 90%, υπολογισμένης βάσει των γεωμετρικών μέσων και εάν υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά ως προς τον αριθμό παρασίτων μεταξύ μαρτύρων και θεραπευμένων ίπων.

- Οι πίνακες που περιλαμβάνονται στον φάκελο απάντησης δεν διευκρινίζουν σε ποια παράσιτα γίνεται αναφορά, ενώ δεν παρέχεται αναλυτική αναφορά των ειδών των παρασίτων.

- Το παράσιτο περιορισμού δόσης δεν καθορίστηκε ούτε επελέγη. Είναι γνωστό ότι υπάρχει εν δυνάμει συσσωρευση ανθεκτικότητας του *Parascaris equorum* στην ιβερμεκτίνη, ωστόσο, ο μεγαλύτερος αριθμός *P. equorum* μπορεί να παρατηρηθεί σε βοσκούντες ίπους ηλικίας 3-18 μηνών. Ο νεαρότερος σε ηλικία ίππος που συμπεριλήφθηκε στην επιτόπια δοκιμή ήταν 16 μηνών. Το είδος *Parascaris equorum* έπρεπε να είχε επιλεγεί ως παράσιτο περιορισμού δόσης.

- Βάσει του τύπου της διενεργηθείσας μελέτης, δεν αναφερόταν η έκθεση των πόνυ που περιλαμβάνονταν στη δοκιμή και, ως εκ τούτου, η επάρκεια των λοιμώξεων δεν μπορεί να τεκμηριωθεί. Ο αριθμός των ίπων με επαρκή προθεραπεία λοιμώξεων είναι αδύνατον να καθοριστεί καθώς δεν περιλαμβανόταν ομάδα αρνητικών μαρτύρων.

- Ο αριθμός των ίπων που περιλήφθηκαν στη μελέτη ήταν πολύ μικρός ώστε να συναχθούν σημαντικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες WAAVP, για τις επιτόπιες δοκιμές πρέπει να συλλέγονται δεδομένα από τουλάχιστον 100 ίπους σε καθεμία από 3 διαφορετικές περιοχές.

- Δεν επρόκειτο για πολυκεντρική δοκιμή.

- Η μέση δόση του δοκιμαστικού προϊόντος που χορηγήθηκε ήταν σταθερά και σημαντικά υψηλότερη (40%, 0,278mg/kg) από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Η αποτελεσματικότητα έπρεπε να είχε διερευνηθεί με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση. Η δόση του Eqvalan στην επιτόπια δοκιμή βρέθηκε κατά 10% υψηλότερη από την υποδεικνυόμενη.

- Κατά τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας, το δοκιμαστικό προϊόν έδειξε χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με το Eqvalan, το αναφερόμενο ως προϊόν αναφοράς, ενώ στην επιτόπια μελέτη, το υπό δοκιμή προϊόν χορηγήθηκε σε δόση μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη. Συνεπώς, εάν το προϊόν χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, υπάρχει πιθανότητα ελλιπούς αποτελεσματικότητας καθώς και πιθανότητα ανάπτυξης ανθελμινθικής ανθεκτικότητας.

- Παρά το γεγονός ότι καταδείχτηκε μη κατωτερότητα σε σχέση με το Eqvalan, το γεγονός αυτό δεν αποτελεί αναγνωρισμένο δείκτη μέτρησης της αποτελεσματικότητας ενός νέου προϊόντος. Η σχετική μείωση του αριθμού των αυγών ανά γραμμάριο περιττωμάτων που προέκυψε με το δοκιμαστικό προϊόν υπολογίστηκε σε ποσοστό 88,2% σε σχέση με τα αυγά του τύπου *Strongylus* την 3^η ημέρα, και 88,2% την 8^η ημέρα. Αναφορικά με τα αυγά του τύπου *Parascaris*, τα αποτελέσματα διαμορφώθηκαν σε ποσοστό 50% έως την 3^η ημέρα και 65,2% έως την 8^η ημέρα. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του Eqvalan που μετρήθηκαν με αυτόν τον τρόπο ήταν επίσης χαμηλότερα από 90%. Τα αποτελέσματα δεν κατανέμονταν ανά είδος παρασίτων. Τα εν λόγω αποτελέσματα ήταν χαμηλότερα από το αποδεκτό ποσοστό που είναι 90% ή υψηλότερο και, καθώς δεν υπήρχε ομάδα μαρτύρων για τη σύγκριση των στατιστικών διαφορών ως προς τις μετρήσεις παρασίτων, που είναι σημαντική στην τιμή $p < 0,05$, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του Equimectin από τη συγκεκριμένη μελέτη. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας επανεξέτασε τα δεδομένα αυτής της μελέτης και δήλωσε ότι την 6^η ημέρα μετά τη θεραπεία δεν εντοπίστηκαν ούτε μικρές ούτε μεγάλες προνύμφες στρογγύλων σε ελάχιστη ποσότητα 25 γραμμαρίων περιττωμάτων, εύρημα που αποδεικνύει αποτελεσματικότητα 100% για όλα τα ζώα, ενώ η επανυπολογισθείσα αποτελεσματικότητα κατά του *Strongylides* είναι $\gg 90\%$ τη 2^η και την 7^η ημέρα μετά τη θεραπεία. Βάσει της κρίσιμης δοκιμής που διενεργήθηκε, η αποτελεσματικότητα κατά του *Parascaris* ήταν 100%. Η σχετική μείωση αυγών που υπολογίστηκε δεν αντικατοπτρίζει τα συγκεκριμένα ευρήματα, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά το *P. equorum*. Χωρίς νεκροψία ή μεγάλο μέγεθος δείγματος, δεν είναι

δυνατόν να συναχθούν σημαντικά αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Equimectin.

Η Επιτροπή, αφού εξέτασε το ζήτημα, έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων για το Equimectin, η βιοϊσοδυναμία σε σχέση με το προϊόν αναφοράς δεν καταδεικνύεται. Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος για τη θεραπεία ενδο- και εκτοπαρασιτικών λοιμώξεων δεν αποδεικνύεται. Από τα δεδομένα που παρασχέθηκαν δεν αποδεικνύεται ούτε η τροποποιημένη ένδειξη για τη θεραπεία γαστρεντερικών ενδοπαρασιτικών λοιμώξεων στους ίππους.

Η CVMP συνέστησε την άρνηση της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για το Equimectin, ανάλογα με την περίπτωση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ

Η βιοϊσοδυναμία με το αρχικό προϊόν πρέπει να αποδειχτεί μέσω κατάλληλης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ή, για αυτόν τον τύπο αίτησης, πρέπει να παρασχεθούν επαρκή δεδομένα αναφορικά με τα κατάλοιπα και την αποτελεσματικότητα, και τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ή τα σχετικά δεδομένα πρέπει να υποβληθούν στην αρμόδια εθνική αρχή για περαιτέρω αξιολόγηση.