

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZER HATÁSERŐSSÉG, ÁLLATFAJOK,
ALKALMAZÁSI MÓDOK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Tagállam	Kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja	Találmányi név	Gyógyszerforma	Hatás-erősség	Állat-faj	Alkalmazás gyakorisága és alkalmazási mód	Ajánlott adag
Hollandia, Ausztria, Belgium, Dánia, Finnország, Franciaország, Németország, Görögország, Magyarország, Írország, Olaszország, Luxemburg, Norvégia, Lengyelország, Portugália és Spanyolország.	Le Vet B.V. Hollandia	Equimectin	Szájon át alkalmazandó gél	12mg/g	Lovak	Szájon át történő alkalmazásra. 0,2 mg ivermektin/testsúly kg egyszeri alkalmazásra. Ismételt kezelés a járványügyi helyzetnek megfelelően, de nem kevesebb, mint 30 napon belül.	0,2 mg ivermektin/testsúly kg egyszeri alkalmazásra.

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A jelenlegi kérelem nem tekinthető megfelelőnek, mivel nincs olyan tudományos alapja, amelyre hivatkozva a javasolt alkalmazási előírással a forgalomba hozatali engedély kiadható.

A kérelemben nem szerepelnek adatok az ektoparazitákkal szembeni hatásosságra vonatkozóan.

Az alkalmazási előírat 4.2 pontjára vonatkozó javaslat megfogalmazása nincs megfelelően igazolva. „A lovak gastrointestinalis endoparazita fertőzéseinek kezelése” kijelentés arra utal, hogy a lovak **minden** gastrointestinalis endoparazita fertőzését kezelik a készítménnyel; ez „konkrétan” arra utal, hogy a készítmény specifikus hatással rendelkezik a felsorolt fajok ellen. Egy lovaknál alkalmazott féregtelenítő szer alkalmazási előírásában nem célszerű a készítmény használatát csak 5 meghatározott parazita ellen javasolni úgy, hogy azok között nem szerepel a fontos Strongylus faj, hanem csak arra utalni, hogy az a paraziták szélesebb populációja ellen hatásos. Ezért ez a készítmény nem lenne helyettesíthetőnek tekinthető semmilyen, a piacon már kapható más ivermektin tartalmú készítménnyel.

A javasolt indikációt nem lehet elfogadni. Például a nagy strongylesek, melyek a lovak fontos parazitái, elleni hatást a benyújtott adatok nem igazolják, sőt, mivel a kis strongylesek L4 fázisára kifejtett hatás nem igazolt, a profilaktikus céllal végzett nélkülözhetetlen féregtelenítések közötti időtartam jelentősen meg fog rövidülni. A lovaknál alkalmazott ivermektin tartalmú paszták/szájon át alkalmazandó gélek a piacon jól bevezetettek, és a gyógyszer felírója/az állat tulajdonosa azt várna el az Equimectintől, hogy az helyettesíthető legyen az ivermektin osztályba tartozó más kapható készítményekkel. Ez nem lett igazolva, és valójában az indikáció annyira korlátozott, hogy a készítmény nem használható lovak rendszeres féregtelenítésére. Így a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslata jöllehet tudományosan indokolt, azonban gyakorlatilag nagyon is kérdéses.

A következő indokok alapján a helyettesíthetőség más ivermektin tartalmú készítményekkel nem elfogadható.

A kérelemmel együtt benyújtott dokumentáció az eredeti termék, az Eqvalan, alkalmazására vonatkozó szakirodalomból, az Equimectinnel és Eqvalannal végzett összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatokból és kiegészítő területi klinikai vizsgálatokból áll.

A betérjesztési eljárás során megállapítást nyert, hogy a benyújtott bioekvivalencia vizsgálat nem volt megfelelő a (jelenleg érvényes EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL irányelvben meghatározott) bioekvivalencia igazolására, azonban az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján lehetséges, hogy a vizsgálati készítménynek szisztematikusan kisebb a biológiai hasznosíthatósága, mint a referencia készítménynek. Ezért az Eqvalanra vonatkozó irodalmi adatok relevanciája a vizsgálati készítményre vonatkozóan nem erősíthető meg. A megadott reziduális anyag adatok nem voltak megfelelőek, és ezért az egészségügyi várakozási idő nincs megfelelően igazolva.

Egyetlen területi vizsgálatot nyújtottak be a készítmény hatásosságának igazolására. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának válaszában nincs utalás arra a vizsgálatra, melynek alapján az eredmény táblázat készült. Feltételezve azt, hogy a benyújtott válaszdosziében szereplő táblázatok az eredeti dossziében benyújtott területi vizsgálatból származó eredmények, akkor ezek az adatok nem megfelelőek, és következésképpen az alábbi okok miatt nem relevánsak:

- A hatások összehasonlítására alkalmazott fő kritériumok a dózis megerősítő vizsgálatokból származó peteszám csökkenés/lárvaazonosítás vagy parazita szám. Az elvégzett vizsgálat nem ellenőrzött vagy elemző jellegű vizsgálat volt. Ez nem felel meg a jelenlegi irányelvben (CVMP/VICH/832/99) rögzített ajánlásoknak, miszerint „ahol a farmakokinetikai paraméterek nem igazolnak kapcsolatot a hatásossággal, ott az adott indikációban az adagot korlátozó parazitákkal végzett két dózismegerősítő vizsgálatra ... lesz szükség.” Az adag megerősítő vizsgálatoknál „legalább két ellenőrzött, vagy ahol alkalmazható, kritikus dózis megerősítő vizsgálat elvégzése... ajánlott.” A hatásosság akkor lenne kijelenthető, ha a készítmény címkéjén feltüntetett minden egyes parazita elleni hatásosság geometriai eszközökkel számolva legalább 90%-os vagy azt meghaladó lenne, és statisztikailag szignifikáns különbség lenne a parazita számban a kontrollként használt és a kezelt lovak között.

- A válaszdoszsiében a táblázatok nem jelzik, hogy milyen parazitákra vonatkoznak, és a paraziták nincsenek fajokra lebontva.

- Nem történt meg a dózis korlátozó paraziták meghatározása vagy kiválasztása. Ismert, hogy rezisztencia alakulhat ki az ivermektinnel szemben a *Parascaris equorubum*, jöllehet a *P. equorum* a legnagyobb számban a 3 – 18 hónapos legelő lovakban fordul elő. A területi vizsgálatba bevont legfiatalabb ló 16 hónapos volt. A *Parascaris equorumot* kellett volna dóziskorlátozó parazitaként kiválasztani.

- Az elvégzett vizsgálat típusa miatt nem adták meg a vizsgálatba bevont csikók háttér expozícióját, ezért a fertőzések helytállósága nem dokumentálható. A megfelelő fertőzés elleni előkezelésben részesült lovak számát lehetetlen meghatározni, mivel a vizsgálatban nem volt negatív kontroll csoport.

- A vizsgálatba bevont lovak száma túl alacsony volt ahhoz, hogy értelmezhető eredményeket lehessen kapni. A WAAVP irányelvek úgy szólnak, hogy egy területi vizsgálatához legalább 100 lóból származó adatnak kell rendelkezésre állni a 3 különböző terület mindegyikéről.

- Ez nem multicentrikus vizsgálat volt.

- Az vizsgálati készítmény alkalmazott átlagadagja következetesen és jelentősen magasabb (40%, 0,278 mg/kg) volt az ajánlott dózishoz. A hatásosságot a javasolt legalacsonyabb adagnál kellett volna vizsgálni. Az Eqvalan adagja a területi vizsgálatban 10%-kal magasabb volt a javallatban szereplőnél.

- A vizsgálati készítmény a bioekvivalencia vizsgálatban alacsonyabb biológiai hasznosíthatóságot mutatott, mint az Eqvalan, a referenciaként megnevezett készítmény, és a vizsgálati készítményt a területi vizsgálatban az ajánlott dózishoz nagyobb adagban alkalmazták. Következésképpen ha a készítményt az ajánlottnál nagyobb dózisban alkalmazzák, akkor fennáll a hatástalanság és a féregirtó szer elleni potenciális rezisztencia lehetősége.

- Jöllehet beigazolódott, hogy a készítmény nem hatástalanabb az Eqvalannál, ez azonban nem egy elismert mértéke egy új készítmény hatásosságának. Az egy gramm széklethez a strongyle típusú peték számának relatív csökkenését a vizsgálati készítményre vonatkozóan 88,2%-ban határozták meg a 3. napon és 88,2%-ban a 8-ikon. *Parascaris* típusú peték esetén az eredmény 50% volt a 3. napon és 65,2% a 8-ikonra. Az Eqvalan hatásossága ugyanígy meghatározva szintén 90% alatt volt. Az eredmények nem lettek lebontva az egyes parazita fajokra. Ezek az eredmények az elfogadott 90% alatt voltak, vagy annál magasabbak, és mert nem volt kontroll csoport, amivel a parazita számok közötti különbségeket statisztikailag összehasonlíthatták volna, ami $p < 0,05$ -nél lenne szignifikáns, ezen vizsgálat alapján nem lehet meghatározni az Equimectin hatásosságát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja újraellenőrizte az ebből a vizsgálatból származó adatokat és kijelentette, hogy a kezelést követő 6. napon sem kis, sem nagy strongyle lárvák nem voltak kimutathatók a minimum 25 gramm súlyú széklethez, ami minden állatra 100%-os hatékonyságot jelez, és a strongylidák elleni újraszámolt hatásosság $>>90\%$ a kezelést követő 2. és 7. napon. Az elvégzett kritikusság vizsgálat alapján a *Parascaris* elleni hatásosság 100% volt. A peteszám relatív csökkenésre irányuló számítások nem tükrözik ezeket a megállapításokat, különösen nem a *P. equorum* vonatkozásában. Boncolás, vagy nagyszámú minta nélkül lehetetlen az Equimectin hatásosságára vonatkozó értelmezhető következtetést levonni ebből a vizsgálatból.

Áttekintve az ügyet, a Bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján az Equimectinnek a referencia készítménnyel való biológiai egyenértékűsége nem igazolódott be. A készítmény hatásossága az endo- és ektoparazita fertőzések kezelésében nem volt kimutatható. A megadott adatokkal, még a lovak gastrointestinalis endoparazita fertőzéseinek módosított terápiás javallata sem volt igazolható.

A CVMP a forgalomba hozatali engedélykérelem elutasítását és ahol alkalmazható, az Equimectin forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta.

III. MELLÉKLET

A FELFÜGGESZTÉS VISSZAVONÁSÁNAK FELTÉTELEI

A FELFÜGGESZTÉS VISSZAVONÁSÁNAK FELTÉTELEI

Az eredeti készítménnyel a biológiai egyenértékűséget megfelelő biológiai hasznosíthatósági vizsgálatokkal kell igazolni, vagy a maradék anyagra és a hatásosságra vonatkozó megfelelő adatokat kell benyújtani az ilyen típusú kérelmekhez, és az ilyen vizsgálatokból származó eredményeket és az ilyen adatokat a vonatkozó nemzeti hatóságnak kell benyújtani további értékelés céljából.