

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTU LECZNICZEGO,
GATUNKI ZWIERZĄT, DROGA PODANIA I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY
POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka
Holandia, Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Luksemburg, Norwegia, Polska, Portugalia i Hiszpania.	Le Vet B.V. Holandia	Equimectin	Żel doustny	12 mg/g	Konie	Do stosowania doustnego. Jednorazowe podanie 0,2 mg iwermektyny na kg masy ciała. Leczenie należy powtórzyć w zależności od sytuacji epidemiologicznej, lecz z zachowaniem co najmniej 30-dniowego odstępu.	Jednorazowe podanie 0,2 mg iwermektyny na kg masy ciała.

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

Aktualnego wniosku nie można uznać za zadowalający, gdyż nie ma podstaw naukowych do przyznania pozwolenia przy proponowanej ChPL.

Nie dostarczono danych dotyczących skuteczności przeciwko pasożytom zewnętrznym.

Sformułowanie proponowane w punkcie 4.2 ChPL nie znajduje oparcia w danych. Stwierdzenie „Leczenie zakażeń pasożytami wewnętrznymi układu pokarmowego u koni” sugeruje, że preparatem tym można leczyć **wszystkie** zakażenia pasożytami wewnętrznymi układu pokarmowego; słowo „szczególnie” sugeruje, że preparat ten wykazuje szczególne działanie przeciwko wymienionym gatunkom. ChPL preparatu przeciwpasożytniczego dla koni nie powinna zawierać wskazania do stosowania preparatu tylko przeciwko 5 określonym pasożytom, które nie obejmują ważnego rodzaju *Strongylus* u koni, jednocześnie sugerując, że preparat wykazuje skuteczność przeciwko szerszej populacji pasożytów. Dlatego też preparat ten nie zostałby uznany za zamienny z innymi preparatami zawierającymi iwermektynę, dostępnymi już na rynku.

Nie można zaakceptować proponowanego wskazania. Działanie skierowane przeciwko np. dużym węgorkom, które są znaczącymi pasożytami u koni, nie znajduje potwierdzenia w przedstawionych danych. Ponadto, jako że wpływ na stadium L4 małych węgorków nie został wykazany, okres między niezbędnymi odrobaczeniami profilaktycznymi będzie znacznie krótszy. Przeznaczone dla koni pasty/zele doustne zawierające iwermektynę posiadają ugruntowane zastosowanie na rynku, a osoba przepisująca lek/właściciel zwierzęcia mogą oczekiwać, że preparat Equimectin jest zamienny z innymi dostępnymi preparatami z klasy awermektyń. Nie zostało to wykazane, a w rzeczywistości wskazanie jest tak ograniczone, że preparatu nie można byłoby używać do rutynowego odrobaczania koni. Dlatego też propozycja podmiotu odpowiedzialnego, choć naukowo uzasadniona, pozostaje w praktyce bardzo wątpliwa.

Na podstawie poniższych informacji nie można przyjąć zamienności z innymi preparatami zawierającymi iwermektynę.

Dokumentacja przedłożona wraz z tym wnioskiem obejmuje literaturę dotyczącą stosowania preparatu oryginalnego Eqvalan, porównawcze badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem preparatów Equimectin i Eqvalan oraz uzupełniające terenowe badanie kliniczne.

Podczas procedury arbitrażu ustalono, że przedstawione badanie biorównoważności nie było wystarczające do wykazania biorównoważności (zdefiniowanej w aktualnych wytycznych EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL), jednak z danych dotyczących porównania farmakokinetyki może wynikać, że badany produkt jest mniej dostępny układowo niż produkt referencyjny. Dlatego też nie można potwierdzić tego, czy dane z piśmiennictwa dotyczące preparatu Eqvalan mają zastosowanie w przypadku badanego preparatu. Przedstawione dane na temat resztek nie były wystarczające, w związku z czym okres karencji nie jest odpowiednio uzasadniony.

Przedstawiono jedno badanie terenowe na potwierdzenie skuteczności preparatu. W odpowiedziach podmiotu odpowiedzialnego nie ma odwołania do badania, w którym wygenerowano tabele wyników. Przy założeniu, że tabele przedłożone w dossier odpowiedzi dotyczą wyników badania terenowego przedstawionych w oryginalnym dossier, dane te są niewystarczające, w związku z czym nie mają zastosowania z następujących przyczyn:

– Głównymi kryteriami zastosowanymi dla porównania działania jest redukcja liczby jaj/identyfikacja larw lub liczba pasożytów w badaniach potwierdzających dawkę. Procedura badania nie była zgodna z metodami dotyczącymi testu kontrolowanego lub krytycznego. Nie jest to zgodne z zaleceniami aktualnych wytycznych (CVMP/VICH/832/99): „gdy parametry farmakokinetyczne nie są w stanie wykazać związku ze skutecznością, (...) konieczne będą dwa badania potwierdzające dawkę, z uwzględnieniem pasożyta ograniczającego dawkę dla deklaracji terapeutycznych”. W przypadku badań potwierdzających dawkę „zalecane są co najmniej dwa kontrolowane badania potwierdzające dawkę, a w odpowiednich przypadkach badania krytyczne”. Skuteczność można przyjąć, jeżeli efektywność przeciwko każdemu pasożyтови deklarowanemu w dokumentacji wynosi co najmniej

90% na podstawie obliczenia średnich geometrycznych oraz jeżeli zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w liczbie pasożytów między końmi z grupy kontrolnej i z grupy leczzonej.

– Tabele przedstawione w dossier odpowiedzi nie wskazują, o których pasożytach jest mowa, jak też nie jest przedstawiony podział na poszczególne gatunki pasożytów.

– Nie określono lub nie wybrano pasożyta ograniczającego dawkę. Wiadomo, że istnieje potencjalna możliwość narastania oporności na iwermektynę u *Parascaris equorum*, jednak najwyższą liczbę *P. equorum* można znaleźć u wypasanych na pastwiskach koni w wieku od 3 do 18 miesięcy. Najmłodszy koń włączony do badania terenowego liczył 16 miesięcy. Jako pasożyta ograniczającego dawkę należało wybrać *Parascaris equorum*.

– W związku z typem przeprowadzonego badania nie określono podstawowego narażenia kuców włączonych do badania; w związku z tym nie można udokumentować odpowiedniości zakażeń. Liczba koni z odpowiednim wstępnym leczeniem zakażeń nie jest możliwa do określenia, gdyż nie przewidziano grupy kontroli ujemnej.

– Liczba rekrutowanych koni była zbyt niska, by zapewnić wiarygodne wyniki badania. Zgodnie z wytycznymi WAAVP w badaniu terenowym należy zebrać dane dotyczące co najmniej 100 koni w każdym z 3 różnych obszarów.

– Nie było to badanie wielośrodkowe.

– Średnia dawka podawanego badanego produktu była stale i znacznie większa (40%, 0,278 mg/kg) niż zalecana dawka terapeutyczna. Należało ocenić skuteczność w najniższej zalecanej dawce. Zauważono, że dawka preparatu Eqvalan w badaniu terenowym była o 10% większa od wskazanej.

– Badany preparat wykazywał niższą biodostępność w porównaniu z preparatem Eqvalan, cytowanym preparatem referencyjnym, podczas badania biorównoważności, a badany produkt był podawany w dawce wyższej niż zalecana dawka terapeutyczna w badaniu terenowym. Dlatego też, jeżeli preparat będzie podawany w dawce zalecanej, istnieje możliwość braku skuteczności i potencjalnej oporności na działanie przeciwpasożytnicze.

– Choć w przypadku preparatu Eqvalan wykazano co najmniej taką samą skuteczność, to jednak nie jest to uznana miara skuteczności nowego preparatu. Względną redukcję liczby jaj na gram kału w przypadku badanego preparatu obliczono na 88,2% w przypadku jaj typu węgorka w dniu 3 i 88,2% w dniu 8. W przypadku jaj typu *Parascaris* wyniki te były następujące: 50% w dniu 3 i 65,2% w dniu 8. Mierzone w ten sposób wyniki dotyczące skuteczności preparatu Eqvalan także pozostawały poniżej 90%. Wyniki te nie zostały przedstawione w podziale na poszczególne gatunki pasożytów. Wyniki te pozostają poniżej akceptowanego poziomu co najmniej 90%, a ponadto, jako że nie była dostępna grupa kontrolna dla statystycznego porównania różnic w liczbie pasożytów, które powinny być istotne przy $p < 0,05$, nie jest możliwe określenie skuteczności preparatu Equimectin na podstawie tego badania. Podmiot odpowiedzialny dokonał ponownej oceny danych z tego badania i podał, że w dniu 6 po leczeniu nie wykryto małych ani dużych larw węgorka w minimalnej ilości 25 gram kału, co wskazuje na 100% skuteczność u wszystkich zwierząt, a ponownie obliczona skuteczność przeciwko węgorkom wynosi $\gg 90\%$ w dniach 2. i 7. po leczeniu. Na podstawie przeprowadzonego badania krytycznego skuteczność przeciwko *Parascaris* określono na 100%. Obliczenia względnej redukcji liczby jaj nie odzwierciedlają tych obserwacji, w szczególności w przypadku *P. equorum*. Bez badania sekcyjnego lub większego rozmiaru próby nie jest możliwe wyciągnięcie z tego badania jakichkolwiek miarodajnych wniosków na temat skuteczności preparatu Equimectin.

Po rozważeniu tej kwestii Komitet uznał, że na podstawie dostępnych danych nie wykazano biorównoważności preparatu Equimectin z preparatem referencyjnym. Nie wykazano skuteczności preparatu w leczeniu zakażeń pasożytami wewnętrznymi i zewnętrznymi. Przedstawione dane nie potwierdzają nawet zmienionego wskazania dotyczącego leczenia zakażeń pasożytami wewnętrznymi przewodu pokarmowego u koni.

CVMP zalecił odpowiednio odmowę wydania i zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Equimectin do obrotu.

ANEKS III

WARUNKI ZNIESIENIA ZAWIESZENIA

WARUNKI ZNIESIENIA ZAWIESZENIA

Biorównoważność z produktem oryginalnym należy wykazać na podstawie odpowiedniego badania biorównoważności lub należy przedstawić odpowiednie dane dotyczące pozostałości i skuteczności przy danego rodzaju zastosowaniu, a wyniki takiego badania lub takie dane należy przedłożyć właściwym władzom krajowym do dalszej oceny.