

**ANEXO I**

**DENOMINAÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA, CONCENTRAÇÃO DO MEDICAMENTO,  
ESPÉCIES ANIMAIS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<b>Estado-Membro</b>	<b>Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia do medicamento</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Concentração</b>	<b>Espécie animal</b>	<b>Frequência e via de administração</b>	<b>Dose recomendada</b>
Países Baixos, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Noruega, Polónia, Portugal e Espanha.	Le Vet B.V. Países Baixos	Equimectin	Gel oral	12mg/g	Equinos	Via oral. Uma administração única de 0,2 mg de ivermectina por kg de peso corporal. Um novo tratamento deve ser efectuado de acordo com a situação epidemiológica, mas não num intervalo inferior a 30 dias	Uma administração única de 0,2 mg de ivermectina por kg de peso corporal.

**ANEXO II**  
**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

O pedido presente não pode ser considerado satisfatório visto não existir uma base científica mediante a qual seja possível conceder uma autorização com o RCM proposto.

Não foram fornecidos dados relativos à eficácia contra ectoparasitas.

O texto proposto para a Secção 4.2 do RCM não é sustentado. A frase ‘Tratamento de infecções gastrintestinais por endoparasitas em equinos’ implica que **todas** as infecções gastrintestinais por endoparasitas em equinos são tratadas com este produto; ‘em particular’ implica que o medicamento tem uma acção específica contra as espécies enumeradas. Não é prática corrente que o RCM de um desparasitante para equinos indique a utilização do produto contra apenas 5 parasitas específicos, entre os quais não se inclui o importante género *Strongylus* nos cavalos, implicando, ao mesmo tempo, que o medicamento é eficaz contra uma larga população de parasitas. Desta forma, este produto não seria considerado intermutável com outros produtos contendo ivermectina que já se encontram no mercado.

A indicação proposta não pode ser aceite. O efeito contra, por exemplo, os grandes estrogilos, importantes parasitas do cavalo, não é suportado pelos dados apresentados. Mais a mais, visto que o efeito sobre o estágio L4 dos pequenos estrogilos não é demonstrado, o intervalo entre as desparasitações profiláticas necessárias será significativamente encurtado. Os geles/pastas orais para equinos contendo ivermectina encontram-se bem implantados no mercado e o prescriptor/proprietário do animal esperariam que o Equimectin fosse intercambiável com outros produtos disponíveis da classe das avermectinas. Tal não foi demonstrado e, de facto, a indicação é tão restrita que o produto não poderia ser utilizado para a desparasitação de rotina de equinos. Desta forma, a proposta do titular da AIM, apesar de cientificamente justificada, permanece, na prática, muito questionável.

Com base nos elementos que se apresentam de seguida, a intermutabilidade com outros produtos contendo ivermectina não pode ser aceite.

A documentação apresentada com este pedido é composta por literatura que refere a utilização do medicamento originador, o Eqvalan, um estudo farmacocinético comparativo do Equimectin com o Eqvalan e um estudo clínico de campo suplementar.

Durante o procedimento de consulta, ficou estabelecido que o estudo de bioequivalência apresentado não era adequado para demonstrar a bioequivalência (tal como definida no actual documento de orientação EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL). No entanto, com base nos dados farmacocinéticos comparativos, é possível que o produto testado tenha uma biodisponibilidade sistémica inferior à do produto de referência. Desta forma, a relevância dos dados bibliográficos respeitantes ao Eqvalan no que respeita ao produto testado não pode ser confirmada. Os dados apresentados referentes aos resíduos não eram adequados, pelo que o intervalo de segurança não pode ser considerado sustentado.

Um único estudo de campo foi apresentado para sustentar a eficácia do produto. Não existem referências nas respostas do titular da Autorização de Introdução no Mercado ao estudo que originou as tabelas de resultados. Caso se assuma que as tabelas apresentadas no dossier de resposta se referem aos resultados do estudo de campo apresentados no quadro do dossier original, estes dados não são adequados, sendo, assim, considerados irrelevantes pelas seguintes razões:

- O principal critério utilizado para a comparação do efeito é a redução nas contagens de ovos/larvas identificadas ou contagens de parasitas em estudos de confirmação da dose. O procedimento de teste não seguiu os métodos de um teste controlado ou crítico. Tal não está de acordo com as recomendações do documento de orientação actual (CVMP/VICH/832/99), que refere ‘quando os parâmetros farmacocinéticos não possam demonstrar uma relação com a eficácia, serão necessários dois estudos de confirmação da dose para reivindicações terapêuticas utilizando um parasita limitante da dose .....’. Para estudos de confirmação da dose, ‘recomendam-se pelo menos dois estudos controlados ou, quando apropriado, estudos críticos de confirmação da dose.....’. A eficácia poderia ser reivindicada caso a eficácia contra cada parasita declarado no rótulo fosse igual ou superior a 90%, com base no cálculo das médias geométricas, e existisse uma diferença estatisticamente significativa nos números de parasitas nos cavalos de controlo e nos cavalos tratados.

- As tabelas incluídas no dossier de resposta não indicam a que parasitas se referem, não existindo uma discriminação das espécies de parasitas.

- O parasita limitante da dose não foi especificado nem seleccionado. Sabe-se que existe o potencial de desenvolvimento de resistência à ivermectina pelo *Parascaris equorum*, porém, o número mais elevado de *P. equorum* pode ser encontrado em cavalos de pasto com 3-18 meses de idade. O cavalo mais jovem incluído no ensaio de campo tinha 16 meses de idade. A espécie *Parascaris equorum* deveria ter sido seleccionada como parasita limitante da dose.

- Com base no tipo de estudo efectuado, a exposição ambiental no caso dos pôneis incluídos no ensaio não foi indicada, pelo que a pertinência das infecções não pode ser documentada. É impossível determinar o número de cavalos que recebeu pré-tratamento anti-infeccioso adequado, visto não ter sido incluído um grupo negativo de controlo.

- O número de cavalos recrutados foi baixo de mais para permitir a produção de resultados significativos. As directrizes WAAVP referem que, no caso de um ensaio de campo, devem ser obtidos dados de pelo menos 100 cavalos em cada uma de 3 regiões diferentes.

- Este não foi um ensaio multicêntrico.

- A dose média de produto de teste administrado foi sistemática e significativamente superior (40%, 0,278 mg/kg) à dose de tratamento recomendada. A eficácia deveria ter sido investigada à dose mais baixa recomendada. Determinou-se que a dose de Eqvalan utilizada no ensaio de campo foi 10% mais elevada que a indicada.

- No estudo de bioequivalência, o produto de teste demonstrou uma biodisponibilidade inferior em comparação com o Eqvalan, o produto de referência citado, e o produto de teste foi administrado a uma dose superior à dose de tratamento recomendada no ensaio de campo. Desta forma, caso o produto seja administrado à dose recomendada, existe a possibilidade de falta de eficácia e o potencial de causar resistência antihelmíntica.

- Apesar de ter sido demonstrada a não inferioridade relativamente ao Eqvalan, esta não constitui uma medida de eficácia reconhecida de um novo produto. As reduções relativas do número de ovos por grama de fezes obtidas com o produto testado foram calculadas como sendo de 88,2% em relação a ovos do tipo *Strongylus* no dia 3 e 88,2% no dia 8. Relativamente a ovos do tipo *Parascaris*, os resultados foram 50% no dia 3 e 65,2% no dia 8. Os resultados da eficácia do Eqvalan, avaliados segundo os mesmos critérios, foram também inferiores a 90%. Os resultados não foram discriminados por espécie de parasita. Estes resultados foram inferiores aos 90% ou percentagens superiores aceites e, uma vez que não existiu um grupo de controlo para comparar as diferenças nas contagens de parasitas de forma estatística, as quais devem ser significativas a  $p < 0,05$ , não é possível determinar a eficácia do Equimectin a partir deste estudo. O titular da Autorização de Introdução no Mercado sujeitou os dados deste estudo a uma nova análise e observou que no dia 6 após o tratamento não se detectaram quaisquer larvas de grandes ou pequenos estrogilos numa quantidade mínima de 25 gramas de fezes, o que indica uma eficácia de 100% em todos os animais. Recalculou também a eficácia contra *Estrongilídeos* como sendo  $\gg 90\%$  nos dias 2 e 7 após o tratamento. Com base no teste crítico efectuado, a eficácia contra *Parascaris* foi de 100%. Os cálculos das reduções relativas de ovos não reflectem estes achados, em particular no que respeita a *P. equorum*. Sem a realização de uma necrópsia ou a análise de uma amostra de grandes dimensões, é impossível chegar a quaisquer conclusões significativas a partir deste estudo no que respeita à eficácia do Equimectin.

O Comité, tendo analisado a questão, concluiu que, com base nos dados disponíveis relativos ao Equimectin, a bioequivalência com o produto de referência não foi demonstrada. A eficácia do produto para o tratamento de infecções por endo- e ectoparasitas não foi demonstrada. Mesmo a redacção alterada da indicação para o tratamento de infecções gastrintestinais por endoparasitas não foi demonstrada pelos dados fornecidos.

O CVMP recomendou a recusa da concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado e a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado do Equimectin, conforme o caso.

**ANEXO III**

**CONDIÇÃO PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO**

## **CONDIÇÃO PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO**

A bioequivalência com o medicamento originador deve ser demonstrada através de um estudo de bioequivalência apropriado ou pelo fornecimento de dados adequados no que respeita aos resíduos e à eficácia para este tipo de aplicação. Os resultados deste estudo ou estes dados devem ser apresentados às autoridades nacionais competentes para uma nova avaliação.