

**ANEXA I**

**DENUMIRE, FORMĂ FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIE PRODUS MEDICAMENTOS,  
SPECII ANIMALE, CĂI DE ADMINISTRARE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE  
COMERCIALIZARE**

<b>Stat membru</b>	<b>Solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare</b>	<b>Denumire inventată a produsului</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Concentrație</b>	<b>Specii animale</b>	<b>Frecvență și cale de administrare</b>	<b>Doza recomandată</b>
Olanda, Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Norvegia, Polonia, Portugalia și Spania.	Le Vet B.V. Olanda	Equimectin	Gel oral	12mg/g	Cai	Uz oral. Administrare unică a 0,2 mg ivermectin/kg corp. Repetarea tratamentului ar trebui efectuată în funcție de situația epidemiologică, dar la un interval mai mare de 30 de zile	Administrare unică a 0,2 mg ivermectin/kg corp.

**ANEXA II**  
**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Prezenta aplicație nu poate fi considerată satisfăcătoare, având în vedere faptul că nu există o bază științifică în temeiul căreia să se obțină o autorizație cu RCP-ul propus.

Nu au fost prezentate date cu privire la eficacitatea împotriva ectoparaziților.

Redactarea propunerii pentru Secțiunea 4.2 din RCP nu prezintă o bază justificativă. Declarația „Tratarea infecțiilor gastrointestinale cu endoparaziți la cai” presupune ca **toate** infecțiile gastrointestinale cu endoparaziți la cai să fie tratate cu acest produs, „în mod special” presupune că produsul are o acțiune specifică împotriva acelor specii listate. Nu este practic pentru un RCP pentru un parazit ecvin să indice folosirea produsului doar împotriva a 5 paraziți specifici care nu includ importantul gen *Strongylus* la cai, dar să lase să se presupună faptul că produsul este eficient împotriva unei game mai largi de paraziți. Prin urmare, acest produs nu ar fi considerat interschimbabil cu alte produse care conțin ivermectin și care există deja pe piață.

Indicația propusă nu poate fi acceptată. Spre exemplu, efectul împotriva strongililor mari care reprezintă o specie importantă de paraziți la cai nu este justificat prin datele prezentate și, mai mult, întrucât efectul asupra fazei L4 a strongililor mici nu este demonstrat, perioada dintre deparazitările profilactice necesare va fi redusă semnificativ. Ivermectin care conține paste/geluri orale pentru cai, sunt bine stabilite pe piață, iar medicul veterinar care prescrie tratamentul/proprietarul animalului se așteaptă ca Equimectin să fie interschimbabil cu alte produse disponibile din clasa avermectin. Acest lucru nu a fost precizat și, de fapt, indicația este atât de restrânsă încât produsul nu poate fi folosit pentru deparazitarea de rutină la cai. Prin urmare, propunerea din partea DAC, deși justificată din punct de vedere științific, rămâne destul de discutabilă.

În baza acestor aspecte, interschimbabilitatea cu alte produse care conțin ivermectin nu poate fi acceptată:

Documentația înaintată împreună cu această aplicație, constă în literatură referitoare la folosirea produsului original Eqvalan, un studiu farmacocinetic comparativ cu Equimectin și Eqvalan și un studiu clinic de teren suplimentar.

În timpul procedurii de consultare, s-a stabilit că studiul de bioechivalență înaintat nu a fost relevant în sensul demonstrării bioechivalenței (așa cum este definită în ghidul actual EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL); totuși, din datele farmacocinetice comparative, este posibil ca produsul de testare să fie mai puțin biodisponibil din punct de vedere sistemic, decât produsul de referință. Prin urmare, relevanța datelor bibliografice privind Eqvalan-ul pentru produsul de testare nu poate fi confirmată. Datele reziduale furnizate au fost inadecvate și perioada de retragere este, în consecință, impropriu justificată.

Un singur studiu de teren a fost înaintat în demonstrarea eficacității produsului. Nu există nicio referință în răspunsul Deținătorului Autorizației de Comercializare cu privire la studiul care a generat tabelele cu rezultate. Dacă se presupune că tabelele, incluse în dosarul de răspuns, se referă la rezultatele din studiul de teren, înaintat în dosarul original, atunci aceste date sunt inadecvate și, prin urmare irelevante, din următoarele considerente:

- Criteriile de principiu folosite pentru o comparare a efectului sunt reducerea numărului de ouă/ identificarea larvelor sau numărul paraziților în studiile de confirmare a dozei. Procedura de testare nu a urmat metodele pentru un test controlat și critic. Acest lucru nu este în conformitate cu recomandările documentului existent de orientare (CVMP/VICH/832/99): „unde parametrii farmacocinetici nu pot demonstra eficient o relație, două studii de confirmare a dozei, folosind parazitul care limitează doza pentru revendicări terapeutice.....vor fi necesare.” Pentru studiile de confirmare a dozei, „cel puțin două studii controlate, sau, unde este necesar, critice de confirmare a dozei,.....sunt recomandate.” Eficacitatea ar putea fi cerută, în cazul în care eficacitatea împotriva fiecărui parazit declarat pe etichetă a fost, în procent de 90% sau mai mult, bazat pe calculul mediilor geometrice și a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește numărul paraziților la caii de control și la cei tratați.

- Tabelele incluse în dosarul de răspuns nu indică paraziții la care se face referire și nu există o defalcare a speciilor de paraziți.

- Parazitul care limitează doza nu a fost specificat sau selectat. Este cunoscut faptul că există o potențială creștere a rezistenței față de ivermectin la *Parascaris equorum*, cu toate acestea, cel mai mare număr de *P. equorum* poate fi găsit la caii care pasc, cu vârsta între 3 - 18 luni. Cel mai mic cal care a fost supus testelor de teren avea vârsta de 16 luni. *Parascaris equorum* ar fi trebuit selectat ca parazit de limitare a dozei.

- În funcție de tipul de studiu efectuat, expunerea poneilor incluși în test nu a fost specificată, prin urmare, adecvarea infecțiilor nu poate fi documentată. Este imposibil de determinat numărul cailor cu un tratament prealabil corespunzător al infecției, având în vedere faptul că nu a fost inclus niciun grup de control negativ.

- Numărul cailor recrutați a fost prea mic pentru a produce rezultate semnificative. Liniile directoare WAAVP menționează că, pentru un test de teren, ar trebui obținute date de la 100 de cai din fiecare din cele 3 zone diferite.

- Acesta nu a reprezentat un test multicentric.

- Doza medie a produsului de test administrat a fost în mod constant și semnificativ mai mare (40%, 0,278mg/kg) față de doza de tratament recomandată. Eficacitatea ar fi trebuit să fie investigată pe doza cea mai mică recomandată. S-a constatat că doza de Eqvalan a fost cu 10% mai mare în testul de teren decât cea indicată.

- Produsul de test a demonstrat un nivel mai scăzut de biodisponibilitate față de Eqvalan, produsul de referință citat, în timpul testului de bioechivalență, iar produsul de test a fost administrat într-o doză mai mare decât cea recomandată pentru tratament, în studiile de teren. Prin urmare, dacă produsul este administrat în doza recomandată, există posibilitatea lipsei de eficiență și posibilitatea apariției unei rezistențe antihelmintice.

- Deși s-a demonstrat ne-inferioritatea față Eqvalan, aceasta nu constituie o măsură recunoscută privind eficacitatea noului produs. S-au calculat reduceri relative pentru numărul de ouă/gram de fecale pentru produsul de test de 88,2% față de ouăle de tip strongil, în ziua 3, și 88,2% în ziua 8. Pentru ouăle de tip *Parascaris*, rezultatele au fost de 50% până în ziua a 3-a și 65,2% până în ziua a 8-a. Rezultatele de eficacitate a Eqvalan, măsurate astfel, s-au situat de asemenea sub 90%. Rezultatele nu au fost separate pentru fiecare specie de paraziți. Aceste rezultate au fost mai mici de nivelul acceptat de 90% sau mai mult și, având în vedere faptul că nu a existat niciun grup de control pentru a compara diferențele numărului de paraziți din punct de vedere statistic, care ar trebui să fie semnificativ la  $p < 0,05$ , este imposibil de determinat eficacitatea Equimectin-ului pe baza acestui studiu. Deținătorul Autorizației de Comercializare a re-examinat datele din acest studiu și a afirmat că în cea de-a 6-a zi de la tratament, nu au mai fost depistate larve de strongili mari sau mici, într-o cantitate minimă de 25 de grame de fecale, care indică o eficiență de 100% pentru toate animalele, iar eficacitatea recalculată împotriva Strongilidelor este  $>> 90\%$  la 2 și la 7 zile după tratament. În funcție de testul critic efectuat, eficiența împotriva *Parascaris* a fost de 100%. Calculele privind reducerile relative de ouă nu reflectă aceste constatări, în special în ceea ce privește *P. equorum*. Fără necropsie sau fără o mostră considerabilă, este imposibil de tras concluzii însemnate din acest studiu, în ceea ce privește eficacitatea Equimectin.

Luând în considerare acest aspect, Comitetul a concluzionat că, în baza datelor disponibile pentru Equimectin, nu s-a indicat bioechivalența cu produsul de referință. Eficacitatea produsului pentru tratarea infecțiilor endo- și ectoparazitice nu a fost demonstrată. Chiar și indicația modificată pentru tratarea infecțiilor endoparazitice gastrointestinale nu a fost demonstrată cu ajutorul datelor furnizate.

CVMP a recomandat respingerea cererii de obținere a Autorizației de Comercializare și suspendarea Autorizației de Comercializare pentru Equimectin, acolo unde este cazul.

**ANEXA III**  
**CONDIȚII DE RIDICARE A SUSPENDĂRII**

## **CONDIȚII DE RIDICARE A SUSPENDĂRII**

Bioechivalența cu produsul original ar trebui demonstrată prin intermediul unui studiu de biodisponibilitate sau date corespunzătoare, cu privire la reziduuri și eficacitatea pentru acest tip de aplicație și rezultatele studiilor sau datelor de acest fel, ar trebui înaintate către autoritatea națională relevantă pentru evaluări ulterioare.