

ANEXO I

NOMBRE DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS ,ESPECIES ANIMALES, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especies de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Polonia y Portugal.	Le Vet B.V. Países Bajos	Equimectin	Gel oral	12mg/g	Équidos	Uso oral. Una única administración de 0,2 mg de ivermectina por kg de peso corporal. El tratamiento debe repetirse dependiendo de la situación epidemiológica, pero con al menos un intervalo de 30 días.	Una única administración de 0,2 mg de ivermectina por kg de peso corporal

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

La solicitud actual no puede considerarse satisfactoria, al no existir ninguna base científica para la concesión de una autorización con el RCP propuesto.

No se han proporcionado datos de eficacia frente a ectoparásitos.

El texto propuesto para la sección 4.2 del RCP no se considera satisfactorio. La frase “El tratamiento de las infecciones por endoparásitos gastrointestinales en équidos” implica que este producto sirve para el tratamiento de **todas** las infecciones por endoparásitos gastrointestinales en équidos; “particularmente” implica que el producto tiene una acción específica frente a las especies indicadas. No es viable que un RCP de un antihelmíntico para équidos indique únicamente el uso del producto frente a 5 parásitos específicos, entre los que no se encuentra el importante género *Strongylus*, pero dé a entender que el producto es eficaz frente a una población más amplia de parásitos. Por tanto, este producto no se considera intercambiable con otros productos ya comercializados que contienen ivermectina.

La indicación propuesta no puede ser aceptada. El efecto, por ejemplo, frente a los estróngilos grandes, que son parásitos importantes en los équidos, no se ve apoyado por los datos presentados y, además, al no demostrarse el efecto en el estadio L4 de los estróngilos pequeños, el período entre tratamientos antihelmínticos profilácticos necesarios se verá significativamente acortado. Las pastas y geles orales que contienen ivermectina son muy conocidos en el mercado y el veterinario o propietario del animal esperarían de Equimectin que fuera intercambiable con otros productos disponibles de la clase de las avermectinas. Este punto no se ha demostrado y, de hecho, la indicación es tan restringida que el producto no podría utilizarse para el tratamiento antihelmíntico de rutina en équidos. Por consiguiente, la propuesta del TAC, aunque está científicamente justificada, sigue siendo muy cuestionable en la práctica.

No puede aceptarse la intercambiabilidad con otros productos que contienen ivermectina, por las siguientes razones:

La documentación presentada con la solicitud está constituida por datos bibliográficos sobre el uso del producto originario Eqvalan, un estudio farmacocinético comparativo de Equimectin y Eqvalan, y un estudio clínico de campo complementario.

Durante el procedimiento de remisión se ha considerado que el estudio de bioequivalencia presentado es insuficiente para demostrar la bioequivalencia (según se define en la directriz actual EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL). En todo caso, los datos farmacocinéticos comparativos presentados indican que la biodisponibilidad del producto ensayado podría ser sistemáticamente menor que la del producto de referencia. Por tanto, no se puede confirmar la relevancia de los datos bibliográficos relativos a Eqvalan para el producto ensayado. Los datos presentados sobre residuos son inadecuados y, por tanto, el período de espera no se ha justificado debidamente.

Se ha presentado un único estudio de campo para apoyar la eficacia del producto. En las respuestas del titular de la autorización de comercialización no se hace referencia al estudio del que proceden las tablas de resultados. Si se supone que las tablas incluidas en la documentación de las respuestas corresponden a los resultados del estudio de campo presentado en el expediente original, entonces esos datos son inadecuados y, por tanto, irrelevantes por las siguientes razones:

- El principal criterio utilizado para comparar el efecto es la reducción en el recuento de huevos/identificación de larvas o recuentos de parásitos en los estudios de confirmación de dosis. El procedimiento de ensayo no siguió los métodos de un ensayo controlado o crítico. Así pues, no se cumplen las recomendaciones del actual documento de orientación (CVMP/VICH/832/99), “cuando los parámetros farmacocinéticos no puedan demostrar una relación con la eficacia, se necesitarán dos estudios de confirmación de la dosis utilizando el parásito limitante de la dosis para las indicaciones terapéuticas solicitadas”. Para los estudios de confirmación de la dosis, “se recomiendan al menos dos estudios de confirmación de la dosis controlados o, en su caso, críticos.” La eficacia podría aceptarse si la efectividad frente a cada uno de los parásitos citados en el prospecto fuera del 90% o superior sobre la base del cálculo de las medias geométricas y existiera una diferencia estadísticamente significativa en el número de parásitos entre los équidos de control y los équidos tratados.

- Las tablas incluidas en la documentación de las respuestas no indican a qué parásitos se refieren, ni tampoco se hace un desglose de las especies de éstos.

- No se especifica ni se selecciona el parásito limitante de la dosis. Se sabe que existe una resistencia potencial intrínseca a la ivermectina en *Parascaris equorum*; ahora bien, el número más alto de *P. equorum* puede encontrarse en équidos en régimen de pastoreo de 3 a 18 meses de edad. El équido más joven incluido en el estudio de campo tenía 16 meses de edad. Tendría que haberse elegido *Parascaris equorum* como parásito limitante de la dosis.

- Basándose en el tipo de estudio realizado, no se indica la exposición basal de los ponis incluidos en el estudio, por lo que no puede documentarse el carácter adecuado de las infecciones. Es imposible determinar el número de équidos con un pretratamiento adecuado de la infección, al no haberse incluido ningún grupo de control negativo.

- El número de équidos seleccionados fue demasiado pequeño para obtener resultados significativos. Las directrices del WAAVP indican que, para un estudio de campo, deben obtenerse datos de al menos 100 équidos en cada una de 3 zonas diferentes.

- El estudio no fue multicéntrico.

- La dosis media del producto administrado en el ensayo fue siempre significativamente mayor (40%, 0,278 mg/kg) que la dosis terapéutica recomendada. La eficacia tendría que haberse investigado con la dosis más baja recomendada. Se constató que la dosis de Eqvalan era un 10% mayor en el estudio de campo que la indicada.

- El producto ensayado demostró durante el estudio de bioequivalencia una menor biodisponibilidad que Eqvalan, el producto de referencia citado, y se administró en una dosis mayor que la dosis terapéutica recomendada en el estudio de campo. Por consiguiente, si el producto se administra en la dosis recomendada, existe la posibilidad de que carezca de eficacia y de que aparezca resistencia antihelmíntica.

- Aunque se demostró la no inferioridad frente a Eqvalan, ésta no es una medida reconocida de eficacia de un nuevo producto. Para los huevos de tipo Strongylus, con el producto ensayado se calcularon unas reducciones relativas del número de huevos por gramo de heces del 88,2% el día 3, y del 88,2% el día 8. Para los huevos de tipo Parascaris, los resultados fueron del 50% el día 3 y del 65,2% el día 8. Los resultados de eficacia de Eqvalan aplicando el mismo método fueron también inferiores al 90%. Los resultados no se desglosaron para las distintas especies de parásitos. Estos resultados estuvieron por debajo del 90% aceptado o más y, al no haber un grupo de control para comparar estadísticamente las diferencias en los recuentos de parásitos, que deberían ser significativas al nivel de $p < 0,05$, no se puede determinar la eficacia de Equimectin a partir de ese estudio. El titular de la autorización de comercialización volvió a examinar los datos derivados del estudio y concluyó que el día 6 después del tratamiento no se detectaban larvas de estróngilos grandes ni pequeños en una cantidad mínima de 25 gramos de heces, lo que indica un 100% de eficacia en todos los animales, y la eficacia recalculada frente a estróngílicos fue >> 90% los días 2 y 7 después del tratamiento. Sobre la base del ensayo crítico realizado, la eficacia frente a Parascaris fue del 100%. Los cálculos de las reducciones relativas de huevos no reflejan estos resultados, sobre todo con respecto a *P. equorum*. Sin una necropsia o un gran tamaño de muestra, resulta imposible extraer conclusiones relevantes de este estudio sobre la eficacia de Equimectin.

El Comité, tras examinar la cuestión, concluyó que los datos disponibles de Equimectin no demuestran su bioequivalencia con el producto de referencia. Tampoco se ha demostrado la eficacia del producto para el tratamiento de infecciones endo y ectoparasitarias. Los datos presentados no demuestran ni siquiera la indicación modificada para el tratamiento de infecciones endoparasitarias gastrointestinales en équidos.

El CVMP recomendó que no se conceda la autorización de comercialización y que se suspenda la autorización de comercialización para Equimectin cuando proceda.

ANEXO III

CONDICIÓN PARA LEVANTAR LA SUSPENSIÓN

CONDICIÓN PARA LEVANTAR LA SUSPENSIÓN

Debe demostrarse la bioequivalencia con el producto originario mediante un estudio adecuado de biodisponibilidad, o presentarse datos pertinentes sobre los residuos y la eficacia para este tipo de aplicación, debiendo remitirse los resultados del mencionado estudio o los datos mencionados a las autoridades nacionales competentes para su posterior evaluación.