

LIITE I

**LÄÄKEVALMISTEEN NIMI, LÄÄKEMUOTO, VAHVUUS, ELÄINLAJI, ANTOREITIT JA
MYNTILUVAN HALTIJA**

Jäsenvaltio	Hakija tai myyntiluvan haltija	Valmisteen nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji	Taajuus ja antoreitti	Annossuositus
Alankomaat, Itävalta, Belgia, Tanska, Suomi, Ranska, Saksa, Kreikka, Unkari, Irlanti, Italia, Luxemburg, Norja, Puola, Portugali ja Espanja.	Le Vet B.V. Alankomaat	Equimectin	Oraaligeeli	12mg/g	Hevost	Suun kautta. 0,2 mg ivermektiniä painokiloa kohden kerta-annoksena. Uusintahoitto tulee antaa epidemiologisen tilanteen mukaan, mutta aikaisintaan 30 päivän kuluttua.	0,2 mg ivermektiniä painokiloa kohden kerta-annoksena.

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Käsillä olevan hakemuksen hyväksyttävä käsittely ei ole mahdollista, sillä ehdotetun valmisteyhteenvedon perusteella myönnettävän myyntiluvan edellyttämä tieteellinen perusta puuttuu.

Tietoja valmisteen tehosta ulkoloisia vastaan ei ole toimitettu.

Valmisteyhteenvedon osaksi 4.2 tehdyn ehdotuksen sanamuotoa ei kannateta. Ilmaisuihin "Maha- ja suolistolaisinfektioiden hoito hevosilla" luo käsityksen, että tällä valmisteella hoidetaan **kaikki** maha- ja suolistolaisinfektiot hevosilla. Ilmaisuihin "erityisesti" luo käsityksen, että valmiste vaikuttaa erityisesti lueteltuja lajeja vastaan. Ei ole järkevää, että hevosille tarkoitetun matolääkkeen valmisteyhteenvedossa valmisteen käyttöaiheeksi ilmoitetaan käyttö viittä tiettyä loista vastaan, joihin ei sisälly hevosten kannalta tärkeä sukkulamato (Strongylus), ja annetaan ymmärtää, että valmiste tehoaa laajempaa loispopulaatiota vastaan. Tämän vuoksi tätä valmistetta ei tulisi harkita vaihtoehtoksi muille jo myynnissä oleville ivermektiiniä sisältäville valmisteille.

Ehdotettua käyttöaihetta ei voida hyväksyä. Toimitetut tiedot eivät tue tehoa esimerkiksi suurien sukkulamatojen vastaan, jotka ovat merkittäviä loisia hevosilla. Lisäksi tehoa pienten sukkulamatojen L4-vaihetta vastaan ei ole vahvistettu, mikä lyhentää merkittävästi ennalta ehkäisevien matokuurien välistä aikaa. Markkinoilla on useita vakiintuneita hevosille tarkoitettuja ivermektiiniä sisältäviä pastoja/oraaligeelejä. Matokuurin määräävä eläinlääkäri ja eläimen omistaja olettaisivat Equimectinin olevan vaihtoehtoinen valmiste muille saatavilla oleville ivermektiiniluokan valmisteille. Vaihtokelpoisuutta ei ole osoitettu. Itse asiassa käyttöaihe on niin rajoitettu, ettei valmistetta voi käyttää hevosen normaaliin loishäätöön. Näin ollen myyntiluvan haltijan ehdotus on käytännössä hyvin kyseenalainen, vaikka sille on esitetty tieteelliset perusteet.

Vaihtokelpoisuutta muiden ivermektiiniä sisältävien valmisteiden kanssa ei voida hyväksyä seuraavien perusteiden:

Tämän hakemuksen mukana toimitetut tiedot koostuvat alkuperäisvalmisteen, Eqvalanin, käyttöön viittaavasta kirjallisuudesta, Equimectiniä ja Eqvalania koskevasta vertailututkimuksesta sekä täydentävästä kliinisestä kenttätutkimuksesta.

Lausuntopyyntömenettelyn aikana on osoitettu, että toimitetussa bioekvivalenssitutkimuksessa bioekvivalenssia (sellaisena kuin se on määritetty voimassa olevassa ohjeistuksessa EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL) ei ole osoitettu riittävän selvästi. Farmakokineettisten tietojen perusteella on mahdollista, että koevalmisteen biosaatavuus on systeemisesti pienempi kuin vertailulääkevalmisteen biosaatavuus. Tämän vuoksi Eqvalania koskevien viitetietojen merkitystä koevalmisteelle ei voida vahvistaa. Toimitetut jäämiä koskevat tiedot olivat riittämättömät. Tämän vuoksi tiedot eivät tue poistumisaikaa riittävän selvästi.

Valmisteen tehon osoittamiseksi toimitettiin tiedot yhdestä kenttätutkimuksesta. Myyntiluvan haltijan vastauksessa ei viitata tutkimukseen, jonka perusteella taulukot on laadittu. Jos oletetaan, että vastausmateriaalin mukana toimitetut taulukot viittaavat alkuperäiseen materiaaliin kuuluvan kenttätutkimuksen tuloksiin, nämä tiedot ovat puutteelliset ja sen vuoksi merkityksettömät seuraavista syistä:

- Tehon vertailussa käytettävä pääasiallinen kriteeri on munien määrän väheneminen, toukkien havaitseminen tai loismäärät annoksen vahvistustutkimuksissa. Koemenettelyssä ei noudatettu kontrolloidun tai ratkaisevan kokeen menetelmiä. Tämä ei vastaa voimassa olevan ohjeistusasiakirjan (CVMP/VICH/832/99) suosituksia: "Kun suhdetta tehoon ei pystytä osoittamaan farmakokineettisin parametrein, tarvitaan kaksi annoksen vahvistustutkimusta, joissa käytetään hoidon perusteena olevaa annosta rajoittavaa loista – –." Annoksen vahvistustutkimuksissa "suositellaan vähintään kahta kontrolloitua tai, sen ollessa asianmukaista, ratkaisevaa annoksen vahvistustutkimusta – –". Väite tehosta voitaisiin esittää, jos teho jokaista pakkausmerkinnöissä mainittua loista vastaan olisi 90 % tai parempi geometristen mittausmenetelmien perusteella ja jos kontrolli- ja hoidettujen hevosten välillä olisi tilastollisesti merkittävä ero loisten määrässä.

- Vastausmateriaaliin liitetystä tauluista ei selviä, mihin loisiin viitataan, eikä tuloksia ole eritelty loislajeittain.

- Annosta rajoittavaa loista ei ollut määritetty tai valittu. Suolinkaisille (*Parascaris equorum*) tiedetään voivan kehittyä vastustuskyky ivermektinille. Suurin määrä suolinkaisia voi kuitenkin esiintyä laiduntavilla 3–18-kuukauden ikäisillä hevosilla. Nuorin kenttätutkimuksessa mukana ollut hevonen oli 16 kuukautta vanha. *Parascaris equorum* olisi pitänyt valita annosta rajoittavaksi loiseksi.

- Tehdyn tutkimuksen tyypin perusteella tutkimuksessa mukana olleiden ponien tausta-altistusta ei ilmoitettu. Tämän vuoksi infektioiden riittävyyttä ei voida dokumentoida. Riittävän infektion esihoidon saaneiden hevosten määrää ei voida määrittää, koska negatiivista kontrolliryhmää ei ollut mukana.

- Tutkimuksessa mukana olleiden hevosten määrä oli liian pieni, jotta tutkimustulokset olisivat merkittäviä. WAAVP-ohjeistuksessa mainitaan, että kenttätutkimuksissa tulee saada vähintään 100 hevosen tiedot kolmelta eri alueelta.

- Tämä ei ollut monikeskustutkimus.

- Keskimääräinen annettu annos koevalmistetta oli jatkuvasti ja merkittävästi suurempi (40 %, 0,278 mg/kg) kuin suositeltu hoitoannos. Tehoa olisi pitänyt tutkia pienimmällä suositellulla annoksella. Eqvalan-annoksen todettiin olleen kenttätutkimuksessa 10 % suurempi kuin käyttöaiheessa ilmoitettu.

- Bioekvivalenssitutkimuksen aikana koevalmisteen biosaatavuuden osoitettiin olevan pienempi mainittuun vertailulääkevalmisteseen Eqvalaniin verrattuna. Kenttätutkimuksessa koevalmiste annettiin suositeltua hoitoannosta suurempana annoksena. Tämän vuoksi puutteellisen tehon ja vastustuskyvyn kehittymisen mahdollisuus on olemassa, jos valmistetta annetaan suositeltuna annoksena.

- Vaikka yhdenvertaisuus Eqvalaniin verrattuna osoitettiin, tämä ei ole tunnustettu uuden valmisteen tehon mittari. Suhteelliseksi munien määrän vähennykseksi grammassa ulostetta laskettiin koevalmisteella 88,2 % sukkulamatojen munista 3. päivänä ja 88,2 % 8. päivänä. Suolinkaisten munien kohdalla tulokset olivat 50 % kolmanteen päivään mennessä ja 65,2 % kahdeksanteen päivään mennessä. Myös Eqvalanin tulokset olivat alle 90 %, kun teho mitattiin tällä menetelmällä. Tuloksia ei eritelty loislajien mukaan. Nämä tulokset olivat alemmat kuin hyväksytty 90 % tai sitä korkeampi. Koska kontrolliryhmää, johon loismäärien eroja olisi voinut verrata tilastollisesti (tilastollisesti merkittävän eron tulisi olla $p < 0,05$), Equimectinin tehoa ei voida määrittää tämän tutkimuksen perusteella. Myyntiluvan haltija tutki tästä tutkimuksesta saadut tulokset uudelleen ja totesi, että 6. päivänä hoidon jälkeen vähintään 25 gramman ulostemäärässä ei havaittu pienen eikä suuren sukkulamaton toukkia. Tämä osoittaa 100 prosentin tehon kaikilla eläimillä, ja sen, että uudelleen laskettu teho sukkulamatoja vastaan on > 90 % toisena ja seitsemäntenä päivänä hoidon jälkeen. Tehdyn kliinisen tutkimuksen perusteella teho suolinkaisia vastaan oli 100 %. Munien suhteellisen määrän vähenemistä koskevat laskelmat eivät tue näitä havaintoja, etenkin suolinkaisten osalta. Ilman ruumiinavausta tai suurta näytekokoa on mahdotonta vetää merkityksellisiä johtopäätöksiä tämän Equimectinin tehoa koskevan tutkimuksen perusteella.

Asiaa käsiteltyään komitea päätti, että Equimectinista saatavilla olevien tietojen perusteella sen bioekvivalenssia vertailulääkevalmisteen kanssa ei ole osoitettu. Valmisteen tehoa sisä- ja ulkoloisinfektioiden hoidossa ei ole osoitettu. Toimitettujen tietojen perusteella ei voida osoittaa myöskään maha- ja suolistokanavan loisinfektioiden hoidon muutettua käyttöaihetta hevosilla.

CVMP suosittelee myyntiluvan myöntämisen epäämistä ja Equimectinin myyntiluvan peruuttamista tarpeen mukaan.

LIITE III

MYYNTELUVAN PALAUTTAMISEN EDELLYTYS

MYYNTELUVAN PALAUTTAMISEN EDELLYTYS

Tällaista hakemusta varten tulee bioekvivalenssi alkuperäisvalmisteen kanssa osoittaa asianmukaisella biosaatavuustutkimuksella tai tulee toimittaa riittävät tiedot jäämistä ja tehosta. Tällaisen tutkimuksen tulokset tai nämä tiedot tulee toimittaa asiaankuuluvalla kansallisella viranomaisella tarkempaa arviointia varten.