

Приложение I

Списък с наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начините на приложение и притежателите на лицензите за употреба в държавите членки

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Белгия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Белгия	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Чешка република	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Дания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Естония	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Франция	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Германия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Гърция	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80	Paroфор	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Търговско наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
	2600 Antwerpen Belgium						
Ирландия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Италия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Латвия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Люксембург	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Нидерландия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Полша	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Португалия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Португалия	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda.	Gabbrocol injectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
	Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés Portugal						
Словашка република	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Словения	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Испания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение
Обединено кралство	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Paroфор 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycin	175 mg/ml	инжекционен разтвор	свине	интрамускулно приложение

Приложение II

Научни заключения и основания за спиране на лицензите за употреба

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи паромомицин, които се прилагат парентерално на свине (вж. приложение I)

1. Въведение

Паромомицин принадлежи към групата на аминогликозидните антибиотици. Паромомицин има широк спектър на действие срещу множество грам-положителни и грам-отрицателни бактерии и действа в зависимост от концентрацията. Може да се прилага парентерално.

Подадено е заявление съгласно член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, т.е. заявление за лиценз за употреба на генеричен продукт по децентрализираната процедура за ветеринарномедицинския продукт Parofo 175 mg/ml инжекционен разтвор, с референтна държава членка Белгия (BE/V/0027/003/DC). Референтният продукт е Gabbrovet инжекционен разтвор, който е лицензиран в няколко държави членки. Референтният продукт е лицензиран в Белгия от 1985 г.

По време на горепосочената децентрализирана процедура е отбелязано, че съществуват различни разрешени показания, дозировка и карентни срокове за ветеринарномедицински продукти, съдържащи паромомицин за парентерално приложение при свине, в Европейския съюз (ЕС). Поради това Белгия счита, че е необходимо въпросът да бъде отнесен до CVMP в интерес на здравето на животните и защита на безопасността на потребителите в Съюза.

2. Обсъждане на наличните данни

Данни относно ефикасността

Ветеринарномедицинските продукти, включени в това сезиране, съдържат 250 mg/ml паромомицин сулфат като активна субстанция (еквивалентни на 175 mg/ml паромомицин база или на активност на паромомицин, равна на 175 000 IU/ml). Целевите видове са свине и начинът на приложение е интрамускулен.

Понастоящем разрешените показания са неспецифични и не се споменават специфични патогени, т.е. за лечение на бактериални инфекции, причинени от патогени, които са чувствителни към паромомицин, или бактериални инфекции на дихателните пътища, урогенитални заболявания, мастит, ентерит, абсцес, рани, кучешка лайшманиоза и при хирургични интервенции.

В рамките на тази процедура за сезиране един от притежателите на лиценз за употреба предложи следните показания като изменение на настоящите показания:

- Лечение на *E. Coli*, участваща в колибацилоза при свинете (неонатална диария, диария след отбиване, едем), и срещу щамове на *Actinobacillus pleuropneumoniae* с MIC $\leq$ 4 mg/l.

Същият притежател на лиценз за употреба предостави данни, за да обоснове използването на Gabbrovet инжекционен разтвор при свине в доза от 14 mg паромомицин база/kg телесно тегло в продължение на 5 поредни дни.

Механизмът за действие на паромомицин е добре описан, както и механизмите на антимикробна резистентност към паромомицин.

Проведено е проучване на фармакокинетиката при целеви животни в препоръчителната доза (14 mg/kg телесно тегло паромомицин). Продуктът не показва натрупване по време на периода на лечение (5 дни). Освен това продуктът се понася добре.

За обосновка на ефикасността на продукта са предоставени данни за чувствителността на *E. coli* и *A. pleuropneumoniae* и е проведен анализ на фармакокинетиката/фармакодинамиката (ФК/ФД). Размерът на извадката в целеви щамове не е оптимален, за да се направи разграничение между див вид и популация с придобити детерминанти на резистентност.

За антимикробни продукти, като паромомицин, чиято ефикасност зависи от концентрацията, високи нива на концентрация в плазмата спрямо MIC на патогена (съотношение $C_{\max}/MIC$, известен също като инхибиторен коефициент или IQ) е основна детерминанта на клинична ефикасност; предполага се, че съотношение $C_{\max}/MIC > 8-10$ постига оптимална ефикасност.

В случая на *E. coli* анализът на ФК/ФД е благоприятен само за щамове с MIC, равни на или под 4,44 µg/ml. Поради това може да се очаква, че ветеринарномедицинският продукт е ефективен срещу *E. coli*, както се вижда от резултатите за чувствителността на неотдавнашно проучване, в което 76 % от щамове биха били чувствителни. Този резултат обаче вероятно надценява ефикасността на паромомицин при препоръчителната доза, тъй като процентът на свързване на паромомицин с плазмени протеини не е определен, което намалява дела на паромомицин в плазмата, способен да действа срещу *E. coli*.

Освен това този модел важи само за целеви щамове в плазмени или тъканни обекти с еквивалентно разпределение на паромомицин; не може да се очаква предсказуемост за патогена, намиращ се в други тъкани.

Освен това не са предоставени проучвания нито за определяне на доза, нито за потвърждаване на доза, за да се потвърдят резултатите от анализа на ФК/ФД, и не е проведено полево изпитване.

На последно място моделът на ФК/ФД не позволява обосноваването на продължителността на лечението.

Поради това показанието срещу колибацилоза въз основа на надценен успех от теоретично моделиране, по отношение на *E. coli*, разположена само в плазмата, за необоснована продължителност на лечението, което не е потвърдено и от клинични данни, не е приемливо.

Притежателят на лиценза за употреба също така счита, че ветеринарномедицинският продукт може да се използва за лечение на синдром на мастит-метрит-агалаксия (ММА), свързан с *E. coli*, но признава, че са необходими допълнителни данни, за да се оцени правилната дозова схема при възрастни животни. Не съществуват обаче предклинични и клинични данни в подкрепа на показанието за лечение на MMA при свине майки.

По отношение на *A. pleuropneumoniae* анализът на ФК/ФД въз основа на инхибиторния коефициент ($C_{\max}/MIC > 8$ до 10) показва, че само 10 % от целевата бактериална популация ще е чувствителна към паромомицин, приложен в препоръчителната дозировка. Този вече лош резултат допълва вероятността за надценяване на ефикасността на паромомицин при препоръчителната доза, тъй като процентът на свързване на паромомицин с плазмени протеини не е определен, което намалява дела на паромомицин в плазмата, способен да действа срещу *A. pleuropneumoniae*. Освен това продължителността на лечението не е обоснована и притежателят на лиценза за употреба не е предоставил клинични данни, за да се обоснове препоръчителната доза.

В заключение CVMP счита, че ефикасността на тези ветеринарномедицински продукти не е подкрепена за някакво показание и дозировка.

При липсата на подходящи данни в подкрепа на показания и дозировка съществува риск приложението на продукта с препоръчителната понастоящем доза и продължителността на лечението да доведат до неефективно лечение и потенциално ненужно страдание при третирани животни. Освен това приложението на продуктите в неподходяща доза представлява допълнителен риск от развитие на резистентност.

Данни за остатъчни вещества

Проучването на елиминирането на остатъчните вещества е проведено при свине с интрамускулно приложение на максималната препоръчителна доза от 14 mg паромоцин/kg телесно тегло/ ден в продължение на 5 поредни дни.

Както фазата на провеждане на проучването, така и фазата на анализ са в съответствие с изискванията на ДЛП и европейските насоки. Проби от третирани животни са взети на 4-я, 8-я, 12-я, 16-я, 20-я, 24-я и 28-я ден след края на лечението.

Количественото определяне на паромоцин в тъканите е извършено чрез валидирани HPLC-MS/MS аналитични методи.

Статистическата оценка за определяне на карентен срок е извършена след забележка на CVMP с указание относно подхода за хармонизиране на карентни срокове (EMA/CVMP/036/95)¹.

Най-подходящите тъкани за наличието на остатъчен паромоцин са мускулите на мястото на инжектиране и бъбреците. Мускулите на мястото на инжектиране не са най-надеждната тъкан за изчисляване на карентен срок, тъй като те често се характеризират с висока променливост на нивата на остатъчни вещества, потвърдена и в този случай от ограничения брой проби с концентрации над границата на количествено определяне (2/4 в ден 12).

Един от притежателите на лиценз за употреба предложи 16-дневен карентен срок въз основа на линейна регресия с бъбрек като ограничаваща тъкан и 16 дни с мускул от мястото на инжектиране с използване на „алтернативния“ метод, в съответствие със забележката на CVMP с указание относно подхода за хармонизиране на карентните срокове (EMA/CVMP/036/95).

Въпреки това са отбелязани редица недостатъци в проучването, свързани със съхранението на пробите, стабилността на остатъчните вещества при условията на съхранение, широкия диапазон на възстановяване в мускулите и липсата на контролен пръстен около изрязаната основна проба от мястото на инжектиране.

Поради недостатъците, отбелязани в проучването, карентният срок не може да се обхване от някаква граница на безопасност. Следователно не може да бъде надеждно определен карентен срок.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

От CVMP бе поискано да направи преглед на всички налични предклинични, клинични данни и данни за елиминирането на остатъчни вещества за ветеринарномедицински продукти, съдържащи паромоцин, които се прилагат парентерално при свине, и да препоръча подходящи показания, препоръки за дозиране и карентни срокове. От CVMP също така бе поискано да препоръча дали с оглед на елементите, описани в уведомлението за сезиране, лицензите за употреба на съответните ветеринарномедицински продукти следва да бъдат запазени, изменени, временно преустановени или оттеглени.

Оценка на ползите

¹ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Понастоящем разрешените показания са неспецифични и не се споменават специфични патогени, т.е. за лечение на бактериални инфекции, причинени от патогени, които са чувствителни на паромомицин, или бактериални инфекции на дихателните пътища, урогенитални заболявания, мастит, ентерит, абсцес, рани, кучешка лайшманиоза и при хирургични интервенции.

Оценка на риска

Въпреки че безопасността на целевите животни не е в обхвата на това сезиране, няма известни неблагоприятни събития при свине.

При липсата на подходящи данни в подкрепа на показания и дозировка съществува риск приложението на продукта с препоръчителната понастоящем доза да доведе до неефективно лечение и потенциално ненужно страдание при третираните животни. Освен това приложението на продуктите в неподходяща доза представлява допълнителен риск от развитие на резистентност.

Карентният срок е определен при животни със средно тегло 37,2 kg (диапазон от 32 до 42,8 kg), третираны съгласно препоръчаната дозировка при най-дългата продължителност на лечението.

Пробите от целевите тъкани са анализирани посредством HPLC метод в съчетание с откриване на MS/MS.

Най-подходящите тъкани за наличието на остатъчен паромомицин са мускулите на мястото на инжектиране и бъбреците.

За бъбрек карентният срок, закръглен до 16 дни, се определя въз основа на линейна регресия с използване на „статистически“ метод, в съответствие със забележката на CVMP с указание относно подхода за хармонизиране на карентни срокове (EMA/CVMP/036/95).

За мястото на инжектиране е изчислен закръглен карентен срок от 16 дни с използване на „алтернативен“ метод, в съответствие със забележката на CVMP с указание относно подхода за хармонизиране на карентни срокове (EMA/CVMP/036/95).

Въпреки това недостатъците, отбелязани в проучването (липса на данни за стабилност при съхранение, широко вариращи проценти на възстановяване в мускулни проби и липсата на контролен пръстен при вземането на проби от мястото на инжектиране) не могат да бъдат обхванати от някаква граница на безопасност. Следователно не може да бъде надеждно определен карентен срок.

Управление на риска или мерки за намаляването му

Тъй като няма достатъчно данни в подкрепа на показанията, дозировката и карентните срокове, CVMP не е в състояние да препоръча подходящи показания, дозировка и карентни срокове за засегнатите ветеринарномедицински продукти.

Оценка и заключения за съотношението полза/риск

Поради това Комитетът счита, че при липсата на подходящи предклинични и клинични данни и данни за елиминирането на остатъчни вещества и поради факта, че употребата на тези лекарствени продукти може да представлява потенциален риск за здравето на животните и на човека, съотношението полза/риск на засегнатите ветеринарномедицински продукти, съдържащи паромомицин, които се прилагат парентерално при свине, не е благоприятно. Поради това Комитетът препоръчва да се преустанови действието на съществуващите лицензи за употреба на засегнатите ветеринарномедицински продукти, съдържащи паромомицин, които се прилагат парентерално при свине.

Основания за спиране на лицензите за употреба

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че употребата на ветеринарномедицински продукти, съдържащи паромомицин, които се прилагат парентерално на свине, не се поддържа от предклинични, клинични данни и данни за елиминирането на остатъчни вещества и препоръчаните понастоящем показания, схеми на дозиране и карентен срок могат да представляват потенциален риск за здравето на животните и на човека;
- CVMP заключи, че оценката на съотношението полза/риск за ветеринарномедицински продукти, съдържащи паромомицин, които се прилагат парентерално при свине, е отрицателна, тъй като не са налице достатъчни данни в подкрепа на ефикасността на тези ветеринарномедицински продукти за предложените показания при препоръчителната доза за лечение и че тази липса представлява риск от неефективно лечение и развитие на антимикробна резистентност;

CVMP препоръчва спирането на действието на лицензите за употреба на ветеринарномедицински продукти, съдържащи паромомицин, които се прилагат парентерално на свине, както е посочено в приложение I.

Условията за отмяна на спирането на лицензите за употреба са посочени в приложение III.

Приложение III

Условия за отмяна на спиране на лицензите за употреба

Националните компетентни органи трябва да гарантират, че засегнатите притежатели на лиценз за употреба са изпълнили следните условия:

- да осигурят подходящи клинични данни в подкрепа на показанието срещу колибацилоза при препоръчителната доза и продължителност на лечението. Тъй като колибацилозата е комплексно заболяване (включващо неонатална диария, диария след отбиване, едем, септицемия, полисерозит, колиформен мастит и инфекция на пикочните пътища) и се причинява от различни видове *Escherichia coli* (ентеропатогенни *E. coli*, произвеждащи шига токсин *E. coli*, ентеротоксигенни *E. coli*, и др.), притежателите на лицензи за употреба трябва да определят клиничното(ите) показание(я) възможно най-точно, като посочат също така подкатегорията (възраст и вид на производство) на целевите животни. Изисква се обосновка на дозата и продължителността на лечението. Изискват се съответни клинични данни (включително ДКП, рандомизирано, заслепено полево проучване) за всяка претенция, свързана със специфичен вид на *Escherichia coli*.
- Да предоставят подходящи клинични данни (включително ДКП, рандомизирано, заслепено полево проучване) в подкрепа на лечението на плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae* при препоръчителната доза и продължителност на лечението. Изисква се обосновка на дозата и продължителността на лечението.
- Изисква се ново проучване за намаляване на остатъчните количества независимо дали схемата на дозиране се е променила, или не. Карентният срок следва да се основава на надеждни и пълни данни (фаза на животните и валидиране на метода за анализ) в съответствие с действащите насоки.
- Ако се демонстрира ефикасност при различен режим на дозиране в сравнение с разрешения режим на дозиране по време на спирането на лиценза за употреба, от гледна точка на безопасността следва да се направи преглед на следните точки:
 - оценка на въздействието върху околната среда;
 - потенциален(ни) ефект(и) върху безопасността на потребителите;
 - потенциално въздействие върху поносимостта на целевите животни.
- Да предоставят оценка на съотношението полза/риск, в която се посочва, че клиничните ползи на тези ветеринарномедицински продукти превишават потенциалните рискове, свързани със здравето на животните и развитието на резистентност, както и (ако е приложимо) рисковете за околната среда и за потребителите.