

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Rakousko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Belgie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Belgie	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Česká republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Estonsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Francie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Německo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Řecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Irsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Itálie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Lotyšsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Lucembursko	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Nizozemsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Polsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Portugalsko	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés Portugal	Gabbrocol injectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Slovenská republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Slovinsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Španělsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Spojené království	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	paromomycin	175 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících paromomycin určených k parenterálnímu podání prasatům (viz příloha I)

1. Úvod

Paromomycin patří do skupiny aminoglykosidových antibiotik. Paromomycin má široké spektrum účinnosti proti četným grampozitivním a gramnegativním bakteriím a působí v závislosti na koncentraci. Může se podávat parenterální cestou.

Byla předložena žádost v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. žádost o registraci generického přípravku v rámci decentralizovaného postupu pro veterinární léčivý přípravek „Paroform 175 mg/ml injekční roztok“, přičemž referenčním členským státem je Belgie (BE/V/0027/003/DC). Referenčním léčivým přípravkem je „Gabbrovet injekční roztok“, který je registrován v několika členských státech. Tento referenční léčivý přípravek je registrován v Belgii od roku 1985.

Během výše uvedeného decentralizovaného postupu bylo zjištěno, že v celé Evropské unii existují různé schválené indikace, dávkování a ochranné lhůty pro veterinární léčivé přípravky obsahující paromomycin, které jsou určeny k parenterálnímu podání prasatům. Proto Belgie usoudila, že je nezbytné postoupit tuto záležitost výboru CVMP v zájmu zdraví zvířat a ochrany bezpečnosti spotřebitelů v Unii.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Údaje o účinnosti přípravku

Mezi veterinární léčivé přípravky zahrnuté v tomto předložení záležitosti k přezkoumání patří „250 mg/ml paromomycin sulfát“ jakožto účinná látka (rovnocenná bázi paromomycinu o koncentraci 175 mg/ml nebo účinnosti paromomycinu 175 000 IU/ml). Cílovým druhem jsou prasata a způsob podání je intramuskulární.

Indikace schválené v současné době jsou všeobecné a nejsou uvedeny žádné konkrétní patogeny, tj. pro léčbu bakteriálních infekcí způsobených patogeny, které jsou citlivé na paromomycin, nebo bakteriálních infekcí souvisejících s dýchacím ústrojím, urogenitálním traktem, mastitidou, enteritidou, abscesy, zraněními, psí leishmaniózou a s operacemi.

V rámci tohoto postupu předložení záležitosti k přezkoumání jeden z držitelů rozhodnutí o registraci navrhl následující indikace jako změnu stávajících indikací:

- Ošetření proti kolibacilóze u prasat způsobené bakterií *E. coli* (neonatální průjem, podstavový průjem, edémová choroba) a proti kmenům *Actinobacillus pleuropneumoniae* při minimální inhibiční koncentraci (MIC) nejvýše 4 mg/l.

Stejný držitel rozhodnutí o registraci poskytl údaje, aby odůvodnil používání „Gabbrovetu injekčního roztoku“ u prasat při dávce 14 mg báze paromomycinu na kilogram tělesné váhy po dobu pěti po sobě jdoucích dnů.

Mechanismus působení paromomycinu je dobře popsán, stejně jako mechanismus antimikrobiální rezistence vůči paromomycinu.

Farmakokinetická studie byla provedena u cílových zvířat při doporučeném dávkování (14 mg paromomycinu na kilogram tělesné váhy). Přípravek nevykázal během doby léčení (5 dnů) žádnou kumulaci. Kromě toho byl přípravek dobře snášen.

Aby byla odůvodněna účinnost přípravku, byly poskytnuty údaje o citlivosti na bakterie *E. coli* a *A. pleuropneumoniae* a byla provedena farmakokinetická/farmakodynamická (FK/FD) analýza. Velikost vzorků u cílových kmenů nebyla optimální, aby bylo možné rozlišit divoký typ a populaci s determinanty získané rezistence.

U antimikrobiálních látek jako paromomycin, jejichž účinnost je závislá na koncentraci, jsou vysoké úrovně plazmatické koncentrace oproti MIC patogenu (poměr $C_{\max}/MIC$, rovněž známý jako inhibiční koeficient neboli IQ) hlavním determinantem klinické účinnosti; k dosažení optimální účinnosti se doporučuje poměr $C_{\max}/MIC$ větší než 8–10.

V případě *E. coli* byla FK/FD analýza prospěšná pouze pro kmeny s MIC nepřevyšující 4,44 µg/ml. Proto lze očekávat, že tento veterinární léčivý přípravek bude účinný vůči bakterii *E. coli*, jak dokazují výsledky nedávné studie v oblasti citlivosti, podle nichž bude 76 % kmenů citlivých. Je však pravděpodobné, že tento výsledek nadhodnocuje účinnost paromomycinu při doporučených dávkách, neboť nebyla určena procentuální hodnota vazby paromomycinu na plazmatické bílkoviny, která by v plazmě snížila podíl paromomycinu působícího proti bakterii *E. coli*.

Tento model navíc platí pouze pro cílové kmeny v plazmě nebo tkáních s rovnocennou distribucí paromomycinu a nelze očekávat, že bude možné předvídat výskyt patogenů v jiných tkáních.

Kromě toho nebyly zpřístupněny studie zaměřené na určování dávek ani na správnost dávkování, které by potvrdily výsledky FK/FD analýzy a nebyla k dispozici žádná zkouška v terénu.

V neposlední řadě model FK/FD neumožňuje odůvodnit délku léčby.

Proto indikace proti kolibacilóze založená na nadhodnoceném úspěchu z teoretického modelování, vůči bakterii *E. coli* lokalizované výhradně v plazmě, při neodůvodněné délce léčby a bez potvrzení klinickými údaji není přijatelná.

Držitel rozhodnutí o registraci se rovněž rozhodl, že pomocí tohoto veterinárního léčivého přípravku by se mohl léčit syndrom mastitis-metritis-agalaktie související s působením bakterie *E. coli*, ale uznal, že jsou zapotřebí další údaje k posouzení správného dávkovacího režimu u dospělých zvířat. Nejsou však k dispozici žádné předklinické či klinické údaje na podporu indikace k léčbě syndromu mastitis-metritis-agalaktie u prasnic.

Co se týče bakterie *A. pleuropneumoniae*, FK/FD analýza založená na inhibičním koeficientu ($C_{\max}/MIC$ větší než 8 až 10) ukazuje, že pouze 10 % cílové bakteriální populace bude citlivých na paromomycin podávaný při doporučeném dávkování. Navíc je pravděpodobné, že tento již dosti chabý výsledek nadhodnocuje účinnost paromomycinu při doporučených dávkách, neboť nebyla určena procentuální hodnota vazby paromomycinu na plazmatické bílkoviny, která by v plazmě snížila podíl paromomycinu působícího proti bakterii *A. pleuropneumoniae*. Mimoto nebyla odůvodněna délka léčby a držitel rozhodnutí o registraci neposkytl žádné klinické údaje k odůvodnění doporučené dávky.

V důsledku toho výbor CVMP usoudil, že účinnost těchto veterinárních léčivých přípravků není doložena u žádné indikace či dávkování.

Vzhledem k neexistenci náležitých údajů k doložení indikací a dávkování existuje riziko, že podávání přípravku při doporučených dávkách a délce léčby v dané době povede k neúčinné léčbě a případnému zbytečnému utrpení ošetřovaných zvířat. Podávání přípravku v nepřiměřených dávkách navíc představuje dodatečné riziko vytvoření rezistence.

Údaje o reziduích

Byla provedena studie týkající se snižování obsahu reziduí u prasat při intramuskulárním podání maximální doporučené dávky 14 mg paromomycinu na kilogram tělesné váhy denně po dobu pěti po sobě jdoucích dnů.

Zvířecí i analytická fáze studie byly v souladu s požadavky správné laboratorní praxe a s evropskými pokyny. Vzorky z ošetřených zvířat byly odebrány 4, 8, 12, 16, 20, 24 a 28 dnů po ukončení léčby.

Kvantifikace paromomycinu v tkáních byla provedena pomocí schválených analytických metod HPLC-MS/MS.

Statistické hodnocení ke stanovení ochranné lhůty bylo provedeno v souladu s pokynem výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95).¹

Mezi tkáně, které jsou nejvíce relevantní z hlediska přítomnosti reziduí paromomycinu, patří sval v místě vpichu injekce a ledviny. Sval v místě vpichu injekce není nejspolehlivější tkání pro výpočet ochranné lhůty, jelikož se často vyznačuje vysokou variabilitou úrovně reziduí, což v tomto případě potvrdil rovněž omezený počet vzorků s koncentracemi nad limitem kvantifikace (2/4 v den 12).

Jeden z držitelů rozhodnutí o registraci navrhl ochrannou lhůtu v délce 16 dnů na základě lineární regrese v případě ledvin coby limitující tkáně a v délce 16 dnů v případě svalu v místě vpichu injekce s použitím „alternativní“ metody v souladu s pokynem výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95).

Ve studii však byla uvedena řada nedostatků týkajících se skladování vzorků, stability reziduí ve skladovacích podmínkách, široké škály regenerace svalu a absence prstencové kontroly kolem vyříznutého vzorku z centrální části místa vpichu injekce.

Z důvodu těchto nedostatků uvedených ve studii se na ochrannou lhůtu nemůže vztahovat žádná bezpečnostní rezerva. Proto není možné ochrannou lhůtu spolehlivě odhadnout.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Výbor CVMP byl požádán, aby přezkoumal všechny dostupné předklinické a klinické údaje a údaje o snižování obsahu reziduí týkající se veterinárních léčivých přípravků obsahujících paromomycin, které jsou určeny k parenterálnímu podání prasatům, a aby doporučil odpovídající indikace, doporučené dávkování a ochranné lhůty. Výbor CVMP byl také požádán, aby doporučil, zda by s ohledem na prvky popsané v hlášení o předložení záležitosti k přezkoumání měla být rozhodnutí o registraci pro dotčené veterinární léčivé přípravky zachována, pozastavena nebo stažena.

Vyhodnocení přínosů

Indikace schválené v současné době jsou všeobecné a nejsou uvedeny žádné konkrétní patogeny, tj. pro léčbu bakteriálních infekcí způsobených patogeny, které jsou citlivé na paromomycin, nebo bakteriálních infekcí souvisejících s dýchacím ústrojím, urogenitálním traktem, mastitidou, enteritidou, abscesy, zraněními, psí leishmaniózou a s operacemi.

Vyhodnocení rizik

Vzhledem k tomu, že bezpečnost cílových zvířat nebyla v oblasti působnosti tohoto předložení záležitosti k přezkoumání, nejsou u prasat známy žádné nežádoucí účinky.

Vzhledem k neexistenci náležitých údajů k doložení indikací a dávkování existuje riziko, že podávání přípravku při doporučených dávkách v dané době povede k neúčinné léčbě a případnému zbytečnému utrpení ošetřovaných zvířat. Podávání přípravku v nepřiměřených dávkách navíc představuje dodatečné riziko vytvoření rezistence.

Ochranná lhůta byla určena u zvířat s průměrnou hmotností 37,2 kg (v rozmezí od 32 do 42,8 kg), která jsou ošetřována v souladu s doporučeným dávkováním při nejdelší době léčby.

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

Vzorky cílových tkání byly analyzovány pomocí metody HPLC ve spojení s detekční metodou MS/MS.

Mezi tkáně, které jsou nejvíce relevantní z hlediska přítomnosti reziduí paromomycinu, patří sval v místě vpichu injekce a ledviny.

V případě ledvin byla ochranná lhůta zaokrouhlená na 16 dnů stanovena na základě lineární regrese za použití „statistické“ metody v souladu s pokynem výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMEA/CVMP/036/95).

V případě místa vpichu injekce byla ochranná lhůta zaokrouhlená na 16 dnů vypočítána za použití „alternativní“ metody v souladu s pokynem výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMEA/CVMP/036/95).

Nicméně na nedostatky uvedené ve studii (absence údajů o stabilitě při skladování, široká míra regenerace u vzorků svaloviny a absence prstencových vzorků při odběru vzorků z místa vpichu injekce) se nemůže vztahovat žádné bezpečnostní časové rozmezí. Proto není možné ochrannou lhůtu spolehlivě odhadnout.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Jelikož nejsou k dispozici náležité údaje k doložení indikací, dávkování a ochranných lhůt, výbor CVMP není pro dotčené veterinární léčivé přípravky schopen doporučit žádné odpovídající indikace, dávkování ani ochranné lhůty.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Proto se výbor domnívá, že vzhledem k neexistenci náležitých předklinických a klinických údajů a údajů o snižování obsahu reziduí a vzhledem k tomu, že tyto léčivé přípravky by mohly představovat potenciální riziko pro zdraví zvířat a lidí, poměr přínosů a rizik dotčených veterinárních léčivých přípravků obsahujících paromomycin, které jsou určeny k parenterálnímu podání prasatům, není příznivý. Výbor tudíž doporučuje pozastavení stávajících rozhodnutí o registraci dotčených veterinárních léčivých přípravků obsahujících paromomycin, které jsou určeny k parenterálnímu podání prasatům.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP rozhodl, že použití veterinárních léčivých přípravků obsahujících paromomycin, které jsou určeny k parenterálnímu podání prasatům, není podpořeno předklinickými a klinickými údaji a údaji o snižování obsahu reziduí a doporučené indikace v dané době, dávkovací režimy a ochranná lhůta by mohly představovat potenciální riziko pro zdraví zvířat i lidí;
- výbor CVMP dospěl k závěru, že vyhodnocení přínosů a rizik veterinárních léčivých přípravků obsahujících paromomycin, které jsou určeny k parenterálnímu podání prasatům, je negativní, protože nebyly k dispozici náležité údaje k doložení účinnosti těchto veterinárních léčivých přípravků pro navrhované indikace při doporučené léčebné dávce, a že tento nedostatek představuje riziko neúčinné léčby a vytvoření antimikrobiální rezistence;

výbor CVMP doporučil pozastavení rozhodnutí o registraci pro veterinární léčivé přípravky obsahující paromomycin, které jsou určeny k parenterálnímu podání prasatům v souladu s přílohou I.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Příslušné vnitrostátní orgány zajistí, aby dotčení držitelé rozhodnutí o registraci splnili tyto podmínky:

- Poskytnout náležité klinické údaje k doložení indikace proti kolibacilóze při doporučeném dávkování a délce léčby. Vzhledem k tomu, že kolibacilóza je komplex onemocnění (zahrnující neonatální průjem, poodstavový průjem, edémovou chorobu, otravu krve, polyserositidu, koliformní mastitidu a infekci močových cest) a je způsobena různými typy bakterie *Escherichia coli* (enteropatogenická *E. coli*, *E. coli* produkující Shiga toxin, enterotoxigenická *E. coli* atd.), držitelé rozhodnutí o registraci by měli stanovit co nejpresnější klinické indikace tím, že zahrnou rovněž podkategorii (věk a výrobní typ) cílových zvířat. Je vyžadováno odůvodnění dávkování a délky léčby. Jsou vyžadovány příslušné klinické údaje (včetně náhodné, zaslepené studie v terénu provedené v souladu se správnou klinickou praxí) pro jednotlivá tvrzení související s konkrétními druhy bakterie *Escherichia coli*.
- Poskytnout náležité klinické údaje (včetně náhodné, zaslepené studie v terénu provedené v souladu se správnou klinickou praxí) na podporu léčby pleuropneumonie způsobené bakterií *Actinobacillus pleuropneumoniae* při doporučeném dávkování a délce léčby. Je vyžadováno odůvodnění dávkování a délky léčby.
- Provést novou studii týkající se snižování obsahu reziduí bez ohledu na to, zda se dávkovací režim změnil, nebo nikoliv. Ochranná lhůta by měla být založena na spolehlivých a úplných údajích (zvířecí fáze a potvrzení analytické metody) v souladu s platnými pokyny.
- Prokáže-li se účinnost u jiného dávkovacího režimu v porovnání se schváleným dávkovacím režimem v době pozastavení rozhodnutí o registraci, je třeba přezkoumat následující body z hlediska bezpečnosti:
 - posouzení dopadu na životní prostředí,
 - potenciální účinky na bezpečnost uživatele,
 - potenciální účinky na snášenlivost cílového zvířete.
- Poskytnout vyhodnocení přínosů a rizik, podle kterého klinické přínosy těchto veterinárních léčivých přípravků převažují nad potenciálními riziky spojenými se zdravím zvířat a vytvořením rezistence a případně nad riziky pro životní prostředí a pro uživatele.