

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administration vej
Østrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Belgien	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Tjekkiet	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Frankrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Grækenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administration vej
Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Letland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Luxembourg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Portugal	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	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administration svej
Slovakiet	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Slovenien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelserne

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin (se bilag I)

1. Indledning

Paromomycin tilhører gruppen af aminoglykosid-antibiotika. Paromomycin har bredspektret aktivitet mod en lang række grampositive og gramnegative bakterier og har koncentrationsafhængig effekt. Det kan administreres parenteralt.

Der blev indsendt en ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure med Belgien som referencemedlemsstat for veterinærlægemidlet Paroform 175 mg/ml injektionsvæske, opløsning (BE/V/0027/003/DC). Referenceproduktet er "Gabbrovet solution injectable", der er godkendt i enkelte medlemsstater. Referenceproduktet har været godkendt i Belgien siden 1985.

I ovennævnte decentrale procedure er det blevet bemærket, at der er forskellige godkendte indikationer, doseringer og tilbageholdelsestider i den Europæiske Union (EU) for paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin. Belgien vurderede derfor, at det var nødvendigt at indbringe sagen for CVMP af hensyn til dyrenes sundhed og for at beskytte forbrugersikkerheden i EU.

2. Diskussion af de foreliggende data

Data vedrørende virkning

De veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, indeholder 250 mg/ml paromomycinsulfat som aktivt stof (svarende til 175 mg/ml paromomycinbase eller en paromomycin-aktivitet på 175.000 IE/ml). Måldyrearten er svin, og administrationsvejen er intramuskulær.

De aktuelt godkendte indikationer er uspecifikke, idet der ikke nævnes nogen specifikke patogener, f.eks. hvad angår behandling af bakterieinfektioner forårsaget af patogener, der er følsomme over for paromomycin, eller bakterieinfektioner i luftveje og det urogenitale system, mastitis, enteritis, abscesser, sår, hunde-leishmaniasis og kirurgi.

I forbindelse med denne indbringelsesprocedure foreslog en af indehaverne af markedsføringstilladelsen indførelse af følgende indikationer som ændring af de nuværende indikationer:

- Behandling af *E. coli* ved svine-colibacillose (neonatal diarré, diarré efter fravænning, ødemsyge) og af *Actinobacillus pleuropneumoniae*-stammer med en MIC-værdi ≤ 4 mg/l.

Samme indehaver af markedsføringstilladelse fremlagde data for at understøtte anvendelse af "Gabbrovet solution injectable" hos svin i en dosis på 14 mg paromomycinbase/kg kropsvægt i 5 dage i træk.

Paromomycins virkningsmekanisme er velbeskrevet, og det samme gælder mekanismen for antimikrobiel resistens over for paromomycin.

Der blev gennemført et farmakokinetisk studie hos måldyrearter under anvendelse af den anbefalede dosis (14 mg paromomycin/kg kropsvægt). Der sås ingen akkumulering af produktet i behandlingsperioden (5 dage). Desuden var produktet veltolereret.

For at dokumentere produktets effekt blev der fremlagt følsomhedsdata for *E. coli* og *A. pleuropneumoniae*, og der blev udført en farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse.

Prøvestørrelsen for målstammerne var ikke optimal i forhold til at skelne mellem vildtype og en population med erhvervede resistensdeterminanter.

For antimikrobielle stoffer som paromomycin, hvis effekt er koncentrationsafhængig, er høje plasmaniveauer, hvad angår patogenets MIC ($C_{\max}/\text{MIC}$ -ratio, også kaldet inhibitorisk kvotient (IQ)), en væsentlig determinant for klinisk effekt; en $C_{\max}/\text{MIC}$ -ratio $> 8-10$ foreslås for at opnå optimal effekt.

Ved *E. coli* var den farmakokinetiske/farmakodynamiske analyse kun favorabel for stammer med en MIC-værdi på 4,44 µg/ml eller derunder. Derfor kunne veterinærlægemidlet forventes at være effektivt mod *E. coli*, som det fremgår af følsomhedsresultaterne fra et nyligt studie, hvor 76 % af stammerne var følsomme. Dette resultat kan imidlertid føre til en overvurdering af paromomycins effekt ved den anbefalede dosis, da paromomycins procentvise binding til plasmaproteiner ikke blev klarlagt, hvilket kan reducere mængden af paromomycin i plasma, der kan være virksom mod *E. coli*.

Denne model er desuden kun relevant for målstammer i plasma eller vævsområder med ækvivalent paromomycin-fordeling, idet der ikke kan forventes nogen forudsigelighed over for patogenet i andre væv.

Derudover er der ikke fremlagt studier til dosisbestemmelse eller dosisbekræftelse for at stadfæste resultaterne af den farmakokinetiske/farmakodynamiske analyse, ligesom der ikke foreligger noget feltstudie.

Endelig kan den farmakokinetiske/farmakodynamiske model ikke godtgøre behandlingsvarigheden.

Indikationen behandling af colibacillose, der er baseret på et overvurderet positivt resultat fra en teoretisk model for behandling af *E. coli* i plasma alene, hvor behandlingsvarigheden ikke er godtgjort, og hvor der ikke foreligger underbyggende kliniske data, kan derfor ikke accepteres.

Indehaveren af markedsføringstilladelse vurderede også, at veterinærlægemidlet kan anvendes til behandling af mastitis-metritis-agalakti (MMA)-syndrom forbundet med *E. coli*, men anerkendte, at det er nødvendigt med flere data for at vurdere det rigtige dosisregime hos voksne dyr. Der foreligger imidlertid ingen prækliniske og kliniske data, der understøtter indikationen behandling af MMA hos søer.

Hvad angår *A. pleuropneumoniae*, viser den farmakokinetiske/farmakodynamiske analyse baseret på den inhibitoriske kvotient ($C_{\max}/\text{MIC} > 8-10$), at kun 10 % af målbakteriepopulationen vil være følsom over for paromomycin administreret i den anbefalede dosis. Desuden vil dette allerede ringe resultat sandsynligvis føre til overvurdering af paromomycins effekt i den anbefalede dosis, da paromomycins procentvise binding til plasmaproteiner ikke blev klarlagt, hvilket vil reducere mængden af paromomycin i plasma, der kan være virksom mod *A. pleuropneumoniae*. Derudover er behandlingsvarigheden ikke blevet godtgjort, og indehaveren af markedsføringstilladelse har ikke fremlagt kliniske data, der begrundes den anbefalede dosis.

CVMP vurderer således, at effekten af disse veterinærlægemidler ikke er underbygget for nogen indikationer eller dosering.

I fravær af tilstrækkelige data til at understøtte indikationerne og doseringen er der en risiko for, at administration af produktet i den aktuelt anbefalede dosis og behandlingsvarighed vil føre til ineffektiv behandling og mulig unødigt lidelse hos de behandlede dyr. Administration af produktet i en uhensigtsmæssig dosis giver desuden en yderligere risiko for udvikling af resistens.

Restkoncentrationsdata

Der blev gennemført et restkoncentrationsstudie hos svin med intramuskulær administration af den maksimale anbefalede dosis på 14 mg paromomycin/kg kropsvægt/dag i 5 dage i træk.

Både studiets dyreforsøgs- og analysefaser opfyldte GLP-kravene og de europæiske retningslinjer. Der blev indsamlet prøver fra behandlede dyr 4, 8, 12, 16, 20, 24 og 28 dage efter afsluttet behandling.

Kvantificeringen af paromomycin i vævene blev udført under anvendelse af validerede HPLC- og MS/MS-analysemetoder.

Den statistiske evaluering til fastsættelse af tilbageholdelsestiden blev gennemført i henhold til CVMP's vejledning i metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMA/CVMP/036/95)¹.

De mest relevante væv, hvad angår restkoncentrationer af paromomycin, var muskelvæv ved injektionsstedet og nyrerne. Muskelvæv ved injektionsstedet er ikke det mest velegnede væv til beregning af tilbageholdelsestiden, da dette væv ofte er kendetegnet ved stor variabilitet i restkoncentrationer, hvilket i dette tilfælde også bekræftes ved det begrænsede antal prøver med koncentrationer over kvantificeringsgrænsen (2/4 på dag 12).

En af indehaverne af markedsføringstilladelse foreslog en tilbageholdelsestid på 16 dage ud fra en lineær regressionsmodel med nyrerne som begrænsende væv, og 16 dage for muskelvæv ved injektionsstedet under anvendelse af den "alternative" metode i overensstemmelse med CVMP's vejledning i metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMA/CVMP/036/95).

Der blev imidlertid bemærket en række mangler i studiet, hvad angår opbevaring af prøver, stabilitet af restkoncentrationer under opbevaring, det brede interval af restkoncentration fundet i muskelvæv og fravær af en ringformet kontrolprøve fra vævet omkring den exciserede prøve fra injektionsstedets kerne.

Med de mangler, der er bemærket i studiet, kan en tilbageholdelsestid ikke omfattes af en sikkerhedsmargin. Derfor kan der ikke fastsættes en brugbar tilbageholdelsestid.

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

CVMP blev anmodet om at gennemgå alle tilgængelige prækliniske/kliniske data og restkoncentrationsdata for paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin, og anbefale relevante indikationer, doseringer og tilbageholdelsestider. På baggrund af de forhold, der er beskrevet i indbringelsesansøgningen, blev CVMP også anmodet om at anbefale, hvorvidt markedsføringstilladelsen til de pågældende veterinærlægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Vurdering af fordele

De aktuelt godkendte indikationer er uspecifikke, idet der ikke nævnes nogen specifikke patogener, f.eks. hvad angår behandling af bakterieinfektioner forårsaget af patogener, der er følsomme over for paromomycin, eller bakterieinfektioner i luftveje, det urogenitale system, mastitis, enteritis, abscesser, sår, hunde-leishmaniasis og kirurgi.

Vurdering af risici

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke sikkerhed for mål dyrearten, men der er ingen kendte bivirkninger hos svin.

I fravær af relevante data til at understøtte indikationerne og doseringen er der en risiko for, at administration af produktet i den aktuelt anbefalede dosis vil føre til ineffektiv behandling og mulig unødigt lidelse hos de behandlede dyr. Administration af produktet i en uhensigtsmæssig dosis giver desuden en yderligere risiko for udvikling af resistens.

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

Tilbageholdelsestiden blev fastsat hos dyr med en gennemsnitlig vægt på 37,2 kg (interval 32-42,8 kg), der blev behandlet med den anbefalede dosis i den maksimale behandlingsvarighed.

Prøver fra målvævene blev analyseret under anvendelse af HPLC-metoden kombineret med MS/MS-metoden.

De mest relevante væv, hvad angår restkoncentrationer af paromomycin, var muskelvævet ved injektionsstedet og nyrerne.

Hvad angår nyrerne, blev der fastsat en tilbageholdelsestid, som blev afrundet til 16 dage ud fra en lineær regressionsmodel under anvendelse af den "statistiske" metode, jf. CVMP's vejledning i metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMEA/CVMP/036/95).

Hvad angår injektionsstedet, blev der fastsat en tilbageholdelsestid, som blev afrundet til 16 dage under anvendelse af den "alternative" metode i overensstemmelse med CVMP's vejledning i metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMEA/CVMP/036/95).

De mangler, der er bemærket i studiet (fravær af data om opbevaringsstabilitet, det brede interval af restkoncentration fundet i muskelprøver og fravær af en ringprøve i forbindelse med prøvetagning fra injektionsstedet), kan imidlertid ikke omfattes af en sikkerhedsmargin. Derfor kan der ikke fastsættes en brugbar tilbageholdelsestid.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data til understøttelse af indikationer, doseringer og tilbageholdelsestider, kan CVMP ikke anbefale nogen relevante indikationer, doseringer eller tilbageholdelsestider for de pågældende veterinærlægemidler.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Da der ikke foreligger relevante prækliniske/kliniske data og restkoncentrationsdata, og da anvendelse af disse lægemidler kan medføre en potentiel risiko for dyrs og menneskers sundhed, vurderer udvalget følgelig, at benefit/risk-forholdet for de pågældende paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin, er ugunstigt. Derfor anbefaler udvalget, at de eksisterende markedsføringstilladelser til de pågældende paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin, suspenderes.

Begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelserne

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CVMP vurderer, at anvendelse af paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin, ikke er understøttet af prækliniske/kliniske data og restkoncentrationsdata, og at de aktuelt anbefalede indikationer, doseringsregimer og tilbageholdelsestider kan udgøre en potentiel risiko for dyrs og menneskers sundhed.
- CVMP er af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin, er negativt, fordi der ikke foreligger relevante data til understøttelse af disse veterinærlægemidlers effekt i de foreslåede indikationer i den anbefalede behandlingsdosis, og at denne mangel udgør en risiko for ineffektiv behandling og udvikling af antimikrobiel resistens.

CVMP anbefaler, at markedsføringstilladelserne til paromomycin-holdige veterinærlægemidler, der administreres parenteralt til svin, suspenderes, jf. bilag I.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III.

Bilag III

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne

De nationale kompetente myndigheder skal sikre, at de berørte indehavere af markedsføringstilladelse opfylder nedenstående betingelser, idet de skal:

- Fremskaffe relevante kliniske data til understøttelse af indikationen behandling af colibacillose ved den anbefalede dosis og behandlingsvarighed. Da colibacillose er et sygdomskompleks (neonatal diarré, diarré efter afvænning, ødemsyge, sepsis, polyserositis, coliform mastitis og urinvejsinfektion), der forårsages af forskellige typer *Escherichia coli* (enteropatogen *E. coli*, shigatoksin-producerende *E. coli*, enterotoksigen *E. coli* osv.), bør indehaverne af markedsføringstilladelse definere den eller de kliniske indikationer så nøjagtigt som muligt ved også at inkludere måldyrenes underkategori (alder og produktionstype). Dosen og behandlingsvarigheden skal underbygges. Der skal foreligge relevante kliniske data (der omfatter et randomiseret, blindet GCP-feltstudie) for hver påberåbt behandlingseffekt ved en specifik type *Escherichia coli*.
- Fremskaffe relevante kliniske data (der omfatter et randomiseret, blindet GCP-feltstudie) til understøttelse af behandling af pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae* ved den anbefalede dosis og behandlingsvarighed. Dosen og behandlingsvarigheden skal underbygges.
- Et nyt restkoncentrationsstudie er påkrævet, uanset om doseringsregimet er ændret eller ej. Tilbageholdelsestiden bør baseres på robuste og komplette data (dyreforsøgsfase og validering af analysemetode) i overensstemmelse med gældende retningslinjer.
- Hvis der påvises effekt ved et andet doseringsregime sammenholdt med det godkendte doseringsregime på tidspunktet for suspendering af markedsføringstilladelsen, bør følgende punkter gennemgås ud fra et sikkerhedsmæssigt synspunkt:
 - Vurdering af indvirkningen på miljøet
 - Potentiel indvirkning på brugersikkerheden
 - Potentiel indvirkning på tolerabiliteten hos måldyrearten.
- Foretage en vurdering af benefit/risk-forholdet til bekræftelse af, at de kliniske fordele ved disse veterinærlægemidler opvejer de potentielle risici, hvad angår dyresundhed og udvikling af resistens samt (hvis relevant) de potentielle miljø- og brugerrisici.