

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους αιτούντες/κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικό- τητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Βέλγιο	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Βέλγιο	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Δανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Εσθονία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Γαλλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Ελλάδα	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	Parofo	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικό- τητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
	Belgium						
Ιρλανδία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Λετονία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Λουξεμβούργο	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Πορτογαλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Πορτογαλία	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés	Gabbrocol injectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	παρομομυκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
	Portugal						
Σλοβακία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	παρομομοκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Σλοβενία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	παρομομοκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Ισπανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection	παρομομοκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	παρομομοκίνη	175 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	χοίροι	ενδομυϊκή χρήση

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή των
αδειών κυκλοφορίας**

Γενική σύνοψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους (βλ. παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η παρομομυκίνη ανήκει στην ομάδα των αμινογλυκοσιδικών αντιβιοτικών. Η παρομομυκίνη έχει ευρύ φάσμα δραστηριότητας κατά πολυάριθμων θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και η δράση της είναι εξαρτώμενη της συγκέντρωσής της. Μπορεί να χορηγείται μέσω της παρεντερικής οδού.

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν «Paroform 175 mg/ml ενέσιμο διάλυμα», υποβλήθηκε αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK, ήτοι αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε γενόσημο προϊόν, με κράτος μέλος αναφοράς το Βέλγιο (BE/V/0027/003/DC). Το προϊόν αναφοράς είναι το «Gabbrovet ενέσιμο διάλυμα», το οποίο έχει εγκριθεί σε ορισμένα κράτη μέλη. Το προϊόν αναφοράς έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στο Βέλγιο από το 1985.

Κατά τη διάρκεια της προαναφερθείσας αποκεντρωμένης διαδικασίας, διαπιστώθηκε ότι οι εγκεκριμένες ενδείξεις, η δοσολογία και οι χρόνοι αναμονής διαφέρουν για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Ως εκ τούτου, το Βέλγιο έκρινε αναγκαίο να παραπέμψει το ζήτημα στην CVMP προς το συμφέρον της υγείας των ζώων και της προστασίας της ασφάλειας των καταναλωτών στην Ένωση.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αφορά η εν λόγω αίτηση παραπομπής περιέχουν 250 mg/ml θειικής παρομομυκίνης ως δραστική ουσία (που ισοδυναμεί με βάση παρομομυκίνης 175 mg/ml ή με δραστηριότητα παρομομυκίνης 175.000 IU/ml). Το είδος — στόχος είναι οι χοίροι και η οδός χορήγησης είναι ενδομυϊκή.

Οι ισχύουσες εγκεκριμένες ενδείξεις είναι μη ειδικές και δεν αναφέρουν συγκεκριμένους παθογόνους οργανισμούς, ήτοι για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων που προκαλούνται από παθογόνους παράγοντες ευαίσθητους στην παρομομυκίνη ή για βακτηριακές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, της ουρογεννητικής οδού, για μαστίτιδα, εντερίτιδα, αποστήματα, τραύματα, λεϊσμανίαση σκύλων και χειρουργικές επεμβάσεις.

Στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας παραπομπής, ένας από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας πρότεινε τις ακόλουθες ενδείξεις ως τροποποίηση των υφιστάμενων ενδείξεων:

- Θεραπεία του βακτηρίου *E. coli* που προκαλεί κολιβακίλωση των χοίρων (νεογνική διάρροια, διάρροια μετά τον απογαλακτισμό, νόσο του οιδήματος) και κατά των στελεχών *Actinobacillus pleuropneumoniae* με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) ≤ 4 mg/l.

Ο ίδιος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας προσκόμισε δεδομένα για να αιτιολογήσει τη χρήση του «Gabbrovet ενέσιμο διάλυμα» σε χοίρους, σε δόση 14 mg βάσης παρομομυκίνης/κιλό σωματικού βάρους επί 5 συνεχείς ημέρες.

Ο μηχανισμός δράσης της παρομομυκίνης και οι μηχανισμοί μικροβιακής αντοχής στην παρομομυκίνη περιγράφηκαν με ικανοποιητικό τρόπο.

Στα ζώα-στόχους πραγματοποιήθηκε φαρμακοκινητική μελέτη στη συνιστώμενη δόση (14 mg παρομομυκίνη/κιλό σωματικού βάρους). Το προϊόν δεν παρουσίασε συσσώρευση κατά την περίοδο της θεραπείας (5 ημέρες). Επιπλέον, το προϊόν έγινε καλά ανεκτό.

Για να αιτιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του προϊόντος, παρασχέθηκαν δεδομένα ευαισθησίας για το *E. coli* και για το *A. pleuropneumoniae* και πραγματοποιήθηκε ανάλυση φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων (PK/PD). Το μέγεθος δειγματοληψίας στα στελέχη στόχο δεν ήταν το βέλτιστο για τη διάκριση μεταξύ άγριου τύπου και πληθυσμού με επίκτητους παράγοντες αντοχής.

Για τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, όπως η παρομομυκίνη, η αποτελεσματικότητα της οποίας είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωσή της, τα υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα σε σχέση με τη MIC του παθογόνου παράγοντα (λόγος C_{max} /MIC, επίσης γνωστή ως ανασταλτικό πηλίκο ή IQ) αποτελούν βασικό καθοριστικό παράγοντα κλινικής αποτελεσματικότητας· για να επιτευχθεί η βέλτιστη αποτελεσματικότητα χρειάζεται πηλίκο C_{max} /MIC > 8-10.

Στην περίπτωση του *E. coli*, η ανάλυση PK/PD ήταν θετική μόνο για τα στελέχη με MIC ίση ή μικρότερη από 4,44 µg/ml. Ως εκ τούτου, αναμένεται ότι το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να είναι αποτελεσματικό κατά του *E. coli*, όπως αποδεικνύεται από τα αποτελέσματα ευαισθησίας πρόσφατης μελέτης, όπου το 76 % των στελεχών εμφάνισαν ευαισθησία στο αντιβιοτικό. Με το αποτέλεσμα αυτό, ωστόσο, είναι πιθανό να υπερεκτιμάται η αποτελεσματικότητα της παρομομυκίνης στη συνιστώμενη δόση, δεδομένου ότι στις πρωτεΐνες πλάσματος δεν είχε προσδιοριστεί το ποσοστό δέσμευσης της παρομομυκίνης με το οποίο θα μειωνόταν η ποσότητα παρομομυκίνης στο πλάσμα που θα μπορούσε να δράσει κατά του *E. coli*.

Επιπλέον, το μοντέλο αυτό ισχύει μόνο για τα στελέχη στόχο στο πλάσμα ή σε θέσεις ιστών με ισοδύναμη κατανομή παρομομυκίνης. Δεν υπάρχει προβλεψιμότητα κατά του παθογόνου που είναι εγκατεστημένο σε άλλους ιστούς.

Επίσης, δεν διατίθενται μελέτες προσδιορισμού της δόσης ούτε μελέτες επιβεβαίωσης της δόσης που να συνηγορούν υπέρ των αποτελεσμάτων της ανάλυσης PK/PD και ούτε υπάρχει διαθέσιμη δοκιμή πεδίου.

Τέλος, το μοντέλο PK/PD δεν μπορεί να αιτιολογήσει τη διάρκεια της θεραπείας.

Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να γίνει δεκτή η ένδειξη κατά της κολιβακίλωσης, με βάση την υπερεκτιμημένη επιτυχία μια θεωρητικής μοντελοποίησης κατά του *E. coli* που είναι αυστηρώς εγκατεστημένο στο πλάσμα, για διάρκεια θεραπείας η οποία δεν αιτιολογείται και δεν επιβεβαιώνεται από κλινικά δεδομένα.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θεώρησε επίσης ότι το κτηνιατρικό φάρμακο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του συνδρόμου μαστίτιδας-μητρίτιδας-αγαλαξίας (MMA) που συνδέεται με το *E. coli*, αλλά αναγνώρισε ότι χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα για την αξιολόγηση του ορθού δοσολογικού σχήματος σε ενήλικα ζώα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν προκλινικά και κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ένδειξη για τη θεραπεία του συνδρόμου MMA σε χοιρομητρές.

Όσον αφορά το *A. pleuropneumoniae*, η ανάλυση PK/PD βάσει του ανασταλτικού πηλίκου (C_{max} /MIC >8 to 10) δείχνει ότι μόνο το 10 % του στοχευόμενου βακτηριακού πληθυσμού είναι ευαίσθητο στην παρομομυκίνη που χορηγείται στη συνιστώμενη δοσολογία. Επιπλέον, με αυτό το ήδη ανεπαρκές αποτέλεσμα είναι πιθανόν να υπερεκτιμάται η αποτελεσματικότητα της παρομομυκίνης στη συνιστώμενη δόση, δεδομένου ότι στις πρωτεΐνες πλάσματος δεν είχε προσδιοριστεί το ποσοστό δέσμευσης της παρομομυκίνης, με το οποίο θα μειωνόταν η ποσότητα παρομομυκίνης στο πλάσμα που θα μπορούσε να δράσει κατά του *A. pleuropneumoniae*. Επιπλέον, η διάρκεια της θεραπείας δεν ήταν δικαιολογημένη και ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν προσκόμισε κλινικά δεδομένα για να αιτιολογήσει τη συνιστώμενη δόση.

Εν κατακλείδι, η CVMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων δεν υποστηρίχθηκε για καμία ένδειξη και δοσολογία.

Ελλείπει επαρκών στοιχείων για τη στήριξη των ενδείξεων και της δοσολογίας, υπάρχει κίνδυνος η χορήγηση του προϊόντος στην ισχύουσα συνιστώμενη δόση και η διάρκεια της θεραπείας να οδηγήσει σε αναποτελεσματική θεραπεία και σε πιθανή περιττή ταλαιπωρία των ζώων που υποβάλλονται σε αγωγή. Επιπλέον, η χορήγηση του προϊόντος σε μη ενδεδειγμένη δόση δημιουργεί πρόσθετο κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής.

Δεδομένα για τα κατάλοιπα

Η μελέτη μείωσης καταλοίπων πραγματοποιήθηκε σε χοίρους με ενδομυϊκή χορήγηση της μέγιστης συνιστώμενης δόσης των 14 mg παρομομυκίνης/κιλό σωματικού βάρους ημερησίως, για 5 συνεχείς ημέρες.

Τόσο το στάδιο μελέτης στα ζώα όσο και το στάδιο της ανάλυσης διεξήχθησαν σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ΟΕΠ και τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές. Συλλέχθηκαν δείγματα από ζώα που υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά τις ημέρες 4, 8, 12, 16, 20, 24 και 28, μετά το τέλος της θεραπείας.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της παρομομυκίνης στους ιστούς πραγματοποιήθηκε με την επικυρωμένη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης και φασματομετρίας μάζας (HPLC-MS/MS).

Η στατιστική αξιολόγηση για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το σημείωμα καθοδήγησης της CVMP σχετικά με την προσέγγιση εναρμόνισης των χρόνων αναμονής (EMA/CVMP/036/95)¹.

Οι σημαντικότεροι ιστοί για την παρουσία παρομομυκίνης ήταν οι μύες στο σημείο της ένεσης και ο νεφρός. Ο μυς στο σημείο ένεσης δεν είναι ο πλέον αξιόπιστος ιστός για τον υπολογισμό του χρόνου αναμονής, καθώς συχνά χαρακτηρίζεται από υψηλή μεταβλητότητα σε επίπεδα καταλοίπων, κάτι που επιβεβαιώνεται και στην παρούσα περίπτωση από τον περιορισμένο αριθμό δειγμάτων με συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν το όριο ποσοτικού προσδιορισμού (2/4 την ημέρα 12).

Ένας από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας πρότεινε χρόνο αναμονής 16 ημερών με βάση γραμμική παλινδρόμηση και με περιοριστικό ιστό τους νεφρούς, και 16 ημέρες για τους μύες στο σημείο της ένεσης με χρήση της «εναλλακτικής» μεθόδου, σύμφωνα με το καθοδηγητικό σημείωμα της CVMP για την προσέγγιση της εναρμόνισης των χρόνων αναμονής (EMA/CVMP/036/95).

Ωστόσο, διαπιστώθηκαν ορισμένες ελλείψεις στη μελέτη σχετικά με την αποθήκευση των δειγμάτων, τη σταθερότητα των υπολειμμάτων στις συνθήκες αποθήκευσης, το ευρύ φάσμα ανάκτησης στους μύες και την απουσία δακτυλιοειδούς ελέγχου γύρω από την περιοχή του βασικού δείγματος που ελήφθη στο σημείο της ένεσης.

Λόγω των ελλείψεων που επισημάνθηκαν στη μελέτη, ο χρόνος αναμονής δεν καλύπτεται από κανένα περιθώριο ασφάλειας. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να γίνει αξιόπιστη εκτίμηση του χρόνου αναμονής.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Ζητήθηκε από τη CVMP να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα προκλινικά και κλινικά δεδομένα, καθώς και τα δεδομένα για τη μείωση των καταλοίπων για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους και να διατυπώσει συστάσεις για τις κατάλληλες ενδείξεις, τη δοσολογία και τους χρόνους αναμονής. Ζητήθηκε επίσης από τη CVMP να εισηγηθεί, λαμβανομένων υπόψη των στοιχείων που περιγράφονται στην κοινοποίηση παραπομπής, εάν οι άδειες κυκλοφορίας για τα εν λόγω κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Αξιολόγηση οφέλους

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

Οι ισχύουσες εγκεκριμένες ενδείξεις είναι μη ειδικές και δεν αναφέρουν συγκεκριμένους παθογόνους οργανισμούς, ήτοι για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων που προκαλούνται από παθογόνους παράγοντες ευαίσθητους στην παρομομυκίνη ή για βακτηριακές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, της ουρογεννητικής οδού, για μαστίτιδα, εντερίτιδα, αποστήματα, τραύματα, λεισμανίαση σκύλων και χειρουργικές επεμβάσεις.

Αξιολόγηση κινδύνου

Παρότι η εν λόγω παραπομπή δεν αφορούσε την ασφάλεια των ζώων στόχων, δεν υπάρχουν γνωστά ανεπιθύμητα συμβάντα στους χοίρους.

Ελλείπει επαρκών στοιχείων για τη στήριξη των ενδείξεων και της δοσολογίας, υπάρχει κίνδυνος η χορήγηση του προϊόντος στην ισχύουσα συνιστώμενη δόση να οδηγήσει σε αναποτελεσματική θεραπεία και σε πιθανή περιττή ταλαιπωρία των ζώων που υποβάλλονται σε αγωγή. Επιπλέον, η χορήγηση του προϊόντος σε μη ενδεξιγμένη δόση δημιουργεί πρόσθετο κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής.

Η περίοδος αναμονής καθορίστηκε σε ζώα με μέσο βάρος 37,2 κιλά (εύρος από 32 έως 42,8 κιλά) που υποβλήθηκαν σε αγωγή σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία στη μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας.

Τα δείγματα των ιστών-στόχων αναλύθηκαν με τη μέθοδο HPLC σε συνδυασμό με την ανίχνευση MS/MS.

Οι σημαντικότεροι ιστοί για την παρουσία παρομομυκίνης ήταν ο μυς στο σημείο της ένεσης και ο νεφρός.

Όσον αφορά τον νεφρό, καθορίστηκε χρόνος αναμονής στρογγυλοποιημένος σε 16 ημέρες με βάση τη γραμμική παλινδρόμηση και με τη χρήση της «στατιστικής» μεθόδου, σύμφωνα με το καθοδηγητικό σημείωμα της CVMP σχετικά με την προσέγγιση της εναρμόνισης των περιόδων αναμονής (ΕΜΕΑ/CVMP/036/95).

Για το σημείο της ένεσης, υπολογίστηκε χρόνος αναμονής στρογγυλοποιημένος σε 16 ημέρες με τη χρήση της «εναλλακτικής» μεθόδου, σύμφωνα με το καθοδηγητικό σημείωμα της CVMP σχετικά με την προσέγγιση της εναρμόνισης των περιόδων αναμονής (ΕΜΕΑ/CVMP/036/95).

Ωστόσο, δεν υπάρχει κανένα διάστημα ασφάλειας που να μπορεί να καλύψει τις ελλείψεις που διαπιστώθηκαν στη μελέτη (απουσία στοιχείων για τη σταθερότητα της αποθήκευσης, το μεγάλο εύρος ανάκτησης στα δείγματα των μυών και η απουσία δακτυλιοειδούς δείγματος στη δειγματοληψία του σημείου της ένεσης). Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να γίνει αξιόπιστη εκτίμηση του χρόνου αναμονής.

Μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου

Δεδομένου ότι δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα για τη στήριξη των ενδείξεων, της δοσολογίας και των χρόνων αναμονής, η CVMP δεν είναι σε θέση να διατυπώσει συστάσεις σχετικά με τις κατάλληλες ενδείξεις, τη δοσολογία και τους χρόνους αναμονής για τα εν λόγω κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Επομένως, η επιτροπή θεωρεί ότι, ελλείπει κατάλληλων προκλινικών και κλινικών δεδομένων καθώς και δεδομένων για τη μείωση καταλοίπων, και επειδή η χρήση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων θα μπορούσε να αποτελέσει δυνητικό κίνδυνο για την υγεία των ζώων και του ανθρώπου, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους δεν είναι θετική. Κατά συνέπεια, η επιτροπή συνιστά την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους.

Λόγοι για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- η CVMP έκρινε ότι η χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους δεν υποστηρίζεται από προκλινικά και κλινικά δεδομένα, καθώς και από δεδομένα για τη μείωση καταλοίπων και ότι οι ισχύουσες συνιστώμενες ενδείξεις, τα δοσολογικά σχήματα και ο χρόνος αναμονής θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία των ζώων και του ανθρώπου·
- η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους είναι αρνητική, επειδή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν την αποτελεσματικότητα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων για τις προτεινόμενες ενδείξεις στη συνιστώμενη δόση θεραπείας και ότι η εν λόγω ανεπάρκεια ενέχει τον κίνδυνο να αποβεί αναποτελεσματική η θεραπεία και να αναπτυχθεί μικροβιακή αντοχή·

η CVMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρομομυκίνη για παρεντερική χορήγηση σε χοίρους, όπως αναφέρεται στο παράρτημα I.

Οι όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας

Οι αρμόδιες εθνικές αρχές εξασφαλίζουν ότι οι ενδιαφερόμενοι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πληρούν τους ακόλουθους όρους:

- Παρέχουν επαρκή κλινικά δεδομένα προς στήριξη ένδειξης κατά της κολιβακίλωσης στη συνιστώμενη δόση και διάρκεια της θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η κολιβακίλωση είναι σύμπλεγμα νόσων (συμπεριλαμβανομένης της νεογνικής διάρροιας, της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό, της νόσου του οιδήματος, της σηψαιμίας, της πολυοροτοξικότητας, της κολοβακτηριδιακής μαστίτιδας και της λοίμωξης του ουροποιητικού) και προκαλείται από διαφορετικούς τύπους του βακτηρίου *Escherichia coli* (εντεροπαθογόνο *E. coli*, *E. Coli* που παράγει τοξίνη Shiga, εντεροτοξινογόνο *E. coli* κ.λπ.), οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πρέπει να ορίζουν την ή τις κλινικές ενδείξεις όσο το δυνατόν ακριβέστερα συμπεριλαμβάνοντας την υποκατηγορία (ηλικία και τύπος παραγωγής) των ζώων-στόχων. Απαιτείται αιτιολόγηση της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας. Σχετικά κλινικά δεδομένα είναι απαραίτητο να υποβάλλονται για κάθε ισχυρισμό που αφορά συγκεκριμένο τύπο του *Escherichia coli* (συμπεριλαμβανομένων της ορθής κλινικής πρακτικής και τυχαιοποιημένης, τυφλής μελέτης πεδίου).
- Παρέχουν επαρκή κλινικά δεδομένα (συμπεριλαμβανομένης της ορθής κλινικής πρακτικής και τυχαιοποιημένης τυφλής μελέτης πεδίου) για τη στήριξη της θεραπείας της πλευροπνευμονίας που προκαλείται από το *Actinobacillus pleuropneumoniae* στη συνιστώμενη δόση και διάρκεια της θεραπείας. Απαιτείται αιτιολόγηση της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας.
- Απαιτείται νέα μελέτη μείωσης καταλοίπων, ανεξάρτητα από το αν το δοσολογικό σχήμα έχει μεταβληθεί ή όχι. Ο χρόνος αναμονής θα πρέπει να βασίζεται σε αξιόπιστα και πλήρη δεδομένα (στάδιο μελέτης στα ζώα και επικύρωση της αναλυτικής μεθόδου) σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές.
- Εάν η αποτελεσματικότητα αποδεικνύεται για διαφορετικό δοσολογικό σχήμα σε σύγκριση με το επιτρεπόμενο δοσολογικό σχήμα κατά τη στιγμή της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας, τα ακόλουθα σημεία θα πρέπει να επανεξετάζονται από πλευράς ασφάλειας:
 - Αξιολόγηση περιβαλλοντικών επιπτώσεων.
 - Δυνητική(-ές) επίδραση(-εις) στην ασφάλεια του χρήστη.
 - Πιθανές επιπτώσεις στη ανοχή των ζώων-στόχων.
- Παρέχουν αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου, στην οποία θα περιγράφεται ότι τα κλινικά οφέλη των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων που σχετίζονται με την υγεία των ζώων και την ανάπτυξη αντοχής, και (κατά περίπτωση) των περιβαλλοντικών κινδύνων και των κινδύνων για τους χρήστες.