

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas y dosis de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, solicitantes/titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Bélgica	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Francia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Alemania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Letonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Luxemburgo	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Países Bajos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Portugal	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés Portugal	Gabbrocol inyectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
República Eslovaca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Eslovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
España	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomicina	175 mg/ml	solución inyectable	Porcino	vía intramuscular

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la suspensión de la autorización de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos de uso veterinario que contienen paramomicina para administración por vía parenteral en porcino (ver Anexo I)

1. Introducción

La paromomicina forma parte del grupo de los antibióticos aminoglucósidos. La paromomicina tiene un amplio espectro de actividad contra numerosas bacterias gram-positivas y gram-negativas y su modo de actuación depende de la concentración. Se puede administrar por vía parenteral.

Se presentó una solicitud con arreglo al Artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, es decir, una solicitud genérica de autorización de comercialización en el marco del procedimiento descentralizado para el medicamento de uso veterinario «Parofofor 175 mg/ml solución para inyección», con Bélgica como Estado miembro de referencia (BE/V/0027/003/DC). El producto de referencia es «Gabbrovet solución inyectable», que ha sido autorizada en algunos Estados miembros. El producto de referencia está autorizado en Bélgica desde 1985.

Durante el procedimiento descentralizado antes mencionado, se constató que se han aprobado diferentes indicaciones, posología y tiempos de espera para los medicamentos veterinarios que contienen paromomicina administrada por vía parenteral en porcino dentro del conjunto de la Unión Europea (UE). Bélgica considera, por lo tanto, que es necesario remitir el asunto al CVMP en interés de la salud de los animales y para proteger la seguridad de los consumidores en la Unión.

2. Análisis de los datos disponibles

Datos sobre la eficacia

Los medicamentos veterinarios que intervienen en este procedimiento de arbitraje contienen 250 mg/ml de sulfato de paromomicina en tanto que sustancia activa (equivalente a 175 mg/ml de lparomomomicina base o a una actividad de paromomicina de 175,000 UI/ml). Las especies de referencia son porcinos y la vía de administración es intramuscular.

Las indicaciones actualmente autorizadas no son específicas y no se mencionan agentes patógenos específicos, a saber, para el tratamiento de las infecciones bacterianas causadas por agentes patógenos sensibles a la paromomicina o para infecciones bacterianas de las vías respiratorias y del tracto uro-genital, mastitis, enteritis, abscesos, heridas, leishmaniosis canina y en casos de intervención quirúrgica.

En el marco del presente procedimiento de arbitraje, uno de los titulares de la autorización de comercialización propuso modificar las indicaciones actuales por las siguientes:

- Tratamiento contra la bacteria *E. coli* implicada en la colibacilosis porcina (diarrea neonatal, diarrea tras el destete, enfermedad del edema) y contra las cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* con un CCI ≤ 4 mg/l.

El mismo titular de una autorización de comercialización facilitó datos para justificar la utilización de «Gabrovet solución inyectable» en porcino con una dosis de 14 mg de paromomicina base/kg de peso corporal durante 5 días consecutivos.

El mecanismo de actuación de la paromomicina ha sido bien descrito, así como los mecanismos de resistencia antimicrobiana a la paromomicina.

Se realizó un estudio farmacocinético en la especie animal de destino a la dosis recomendada (14 mg/kg de peso corporal de paromomicina). El producto no mostró ninguna acumulación durante el período de tratamiento (5 días). Además, era bien tolerado.

Para justificar la eficacia del producto, se comunicaron datos relativos a la sensibilidad para *E. coli* y *A. pleuropneumoniae* y se realizó un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD). El tamaño de las muestras de las cepas diana no era idóneo para establecer una distinción entre la cepa natural y una población que poseía factores de resistencia adquiridos.

Para antimicrobianos como la paromomicina, cuya eficacia depende de la concentración, de los elevados niveles de concentración plasmática en relación con la CMI del agente patógeno (coeficiente C_{max}/MIC , también conocido como «coeficiente inhibidor» o IQ) constituyen un importante factor determinante de la eficacia clínica; para lograr la eficacia óptima se propone un coeficiente $C_{max}/MIC > 8-10$.

En el caso de *E. coli*, el análisis FC/FD solo era favorable en el caso de las cepas cuyos MICs eran iguales o inferiores a 4.44 µg/ml. Por lo tanto, cabía esperar que el medicamento veterinario fuese eficaz contra *E. coli*, como demuestran los resultados de un reciente estudio relacionado con la sensibilidad, según el cual el 76 % de las cepas serían sensibles. No obstante, este resultado es susceptible de sobreestimar la eficacia de la paromomicina en la dosis recomendada, dado que el porcentaje de aglutinación de la paromomicina con las proteínas plasmáticas no estaba determinado, lo que reduciría la fracción de paromomicina plasmática apta para combatir *E. coli*.

Además, este modelo solo es válido para cepas diana en ubicaciones plasmáticas o tisulares con una distribución de la paromomicina equivalente, no cabe esperar previsibilidad alguna contra el agente patógeno localizado en otros tejidos.

Además, no se ha facilitado ningún estudio de determinación ni de confirmación de la dosis a fin de confirmar los resultados del análisis de FC/FD y no se disponía de ningún ensayo de campo.

Por último, el modelo de FC/FD no permite justificar la duración del tratamiento.

Por consiguiente, no es aceptable la indicación contra la colibacilosis basada en una sobreestimación del índice de éxito derivada de una modelización teórica, contra la *E. coli* estrictamente localizada en plasma, para un tratamiento de duración no justificada y no confirmada por datos clínicos.

El titular de la autorización de comercialización estimó además que el medicamento veterinario podía utilizarse para tratar el síndrome de mastitis-metritis-agalactia (MMA) asociado a *E. coli*, pero reconoció que se precisaban más datos para evaluar la pauta posológica correcta en animales adultos. Sin embargo, no hay datos preclínicos y clínicos que respalden la indicación para el tratamiento del MMA en cerdas.

En lo que respecta a *A. pleuropneumoniae*, el análisis de FC/FD basado en el coeficiente de inhibición ($C_{max}/MIC > 8$ a 10) muestra que solo el 10 % de la población bacteriana de referencia sería sensible a la paromomicina administrada con la posología recomendada. Este resultado ya deficiente de por sí es proclive a sobreestimar además la eficacia de la paromomicina en la dosis recomendada, dado que el porcentaje de aglutinación de la paromomicina a las proteínas plasmáticas no estaba determinado, lo que reduciría la fracción de paromomicina en plasma apta para actuar contra *A. pleuropneumoniae*. Además, el titular de la autorización de comercialización no ha justificado la duración del tratamiento y no ha proporcionado ningún dato clínico que justifique la dosis recomendada.

En conclusión, el CVMP consideró que la eficacia de estos medicamentos veterinarios no estaba avalada por ninguna indicación y posología.

A falta de datos adecuados que respalden las indicaciones y la posología, se corre el riesgo de que la administración del producto en la dosis y con la duración del tratamiento recomendada actualmente

den lugar a un tratamiento ineficaz y a un posible sufrimiento innecesario en los animales tratados. Además, la administración del producto a una dosis inadecuada comporta un riesgo añadido de que se desarrollen resistencias.

Datos relativos a los residuos

El estudio de eliminación de residuos se llevó a cabo en porcinos mediante administración intramuscular de la dosis máxima recomendada de 14 mg de paromomicina/kg de peso corporal/día durante 5 días consecutivos.

Tanto la fase analítica del estudio como la fase de ensayo en animales cumplían con los requisitos en materia de BPL y con las directrices europeas. Las muestras en los animales tratados se recogieron los días 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 tras la conclusión del tratamiento.

La cuantificación de la paromomicina en los tejidos se llevó a cabo mediante métodos analíticos de HPLC-MS/MS validados.

La evaluación estadística para establecer el tiempo de espera se llevó a cabo con arreglo a la nota de orientación del CVMP relativa el enfoque que habrá de adoptarse para la armonización de los tiempos de espera (EMA/CVMP/036/95)¹.

Los tejidos más pertinentes para observar la presencia de residuos de paromomicina eran el músculo localizado en el lugar de la inyección y el riñón. El músculo localizado en el lugar de la inyección no es el tejido más fiable para el cálculo del tiempo de espera, ya que a menudo se caracteriza por una fuerte variabilidad de los niveles de residuos, también confirmada en este caso por el número limitado de muestras que presentaban concentraciones superiores al límite de cuantificación (2/4 el día 12).

Uno de los titulares de las autorizaciones de comercialización propuso un tiempo de espera de 16 días sobre la base de una regresión lineal con el riñón como tejido limitante, y 16 días con el músculo localizado en el lugar de la inyección utilizando el método «alternativo», en consonancia con la nota de orientación del CVMP relativa el enfoque que habrá de adoptarse para la armonización de los tiempos de espera (EMA/CVMP/036/95).

Sin embargo, en el estudio se apreciaron varias deficiencias relacionadas con el almacenamiento de las muestras, la estabilidad de los residuos en las condiciones de almacenamiento, la abundante tasa de recuperación muscular y la ausencia de un control en forma de anillo rodeando la muestra extirpada en el lugar principal de la inyección.

Habida cuenta de las deficiencias constatadas en el marco del estudio, no es posible cubrir ningún período de espera con ningún margen de seguridad. Por consiguiente, no es posible estimar un tiempo de espera fiable.

3. Evaluación de los beneficios y los riesgos

Introducción

Se pidió al CVMP que examinase el conjunto de los datos preclínicos, clínicos y relativos a la eliminación de los residuos disponibles en el caso de los medicamentos veterinarios que contienen paromomicina para administración por vía parenteral en porcinos, y que recomendase indicaciones adecuadas, formulase recomendaciones posológicas y propusiese períodos de espera. Asimismo se solicitó al CVMP que recomendara si, habida cuenta de los elementos descritos en la notificación de procedimiento de arbitraje, las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios en cuestión debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Evaluación de los beneficios

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

Las indicaciones actualmente autorizadas no son específicas y no se ha mencionado ningún agente patógeno específico, a saber, para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por agentes patógenos sensibles a la paromomicina o para infecciones bacterianas de las vías respiratorias, del tracto uro-genital, mastitis, enteritis, abscesos, heridas, leishmaniosis canina y en caso de intervención quirúrgica.

Evaluación del riesgo

Aunque la seguridad de los animales no estaba incluida dentro del ámbito de aplicación del presente procedimiento de arbitraje, no se conocen acontecimientos adversos en porcinos.

A falta de datos adecuados que respalden las indicaciones y la posología, existe el riesgo de que la administración del producto con la dosis actualmente recomendada dé lugar a un tratamiento ineficaz y comporte un posible sufrimiento innecesario en los animales tratados. Además, la administración del producto en una dosis inadecuada plantea un riesgo complementario de que se desarrollen resistencias.

El tiempo de espera se determinó en animales con un peso medio de 37,2 kg (intervalo de 32 a 42,8 kg) tratados conforme a la posología recomendada en tratamientos de mayor duración.

Se analizaron muestras de tejidos de referencia por medio del método HPLC, junto con la detección de MS/MS.

Los tejidos más pertinentes para observar la presencia de residuos de paromomicina fueron el músculo localizado en el lugar de la inyección y el riñón.

Para el riñón, se determinó un tiempo de espera de 16 días sobre la base de la regresión lineal utilizada en el método «estadístico», en consonancia con la nota de orientación del CVMP en relación con el criterio que habrá de seguirse para la armonización de los tiempos de espera (EMEA/CVMP/036/95).

Para el lugar de la inyección, se calculó un tiempo de espera de 16 días calculado empleando el método «alternativo», en consonancia con la orientación del CVMP en relación con criterio que habrá de seguirse para la armonización de los tiempos de espera (EMEA/CVMP/036/95).

Sin embargo, las deficiencias observadas en el estudio (ausencia de datos sobre la estabilidad durante el almacenamiento, los altos niveles de recuperación en las muestras musculares y la ausencia de una muestra en forma de anillo en el muestreo practicado en el lugar de inyección) no pueden quedar cubiertas por ningún margen de seguridad. Por consiguiente, no es posible estimar con fiabilidad un tiempo de espera.

Medidas de gestión o mitigación de los riesgos

Dado que no se dispone de ningún dato adecuado para apoyar las indicaciones, la posología y los tiempos de espera, el CVMP no puede recomendar ningún tipo de indicación adecuada, posología y tiempo de espera para los medicamentos veterinarios en cuestión.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Por consiguiente, el Comité considera que, en ausencia de datos adecuados, preclínicos, clínicos y relativos a la eliminación de los residuos, y dado que el uso de estos medicamentos podría presentar un riesgo potencial para la salud humana y animal, la relación riesgo/beneficio para los medicamentos veterinarios en cuestión que contienen paromomicina administrada por vía parenteral en porcinos no es favorable. En consecuencia, el Comité recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización vigentes para los medicamentos veterinarios en cuestión que contengan paromomicina para administración por vía parenteral en porcinos.

Motivos de la suspensión de la autorización de comercialización

Considerando que:

- el CVMP consideró que la utilización de medicamentos veterinarios que contienen paromomicina para administración por vía parenteral en porcinos no está respaldado por datos preclínicos, clínicos y relativos a la eliminación de residuos, y que las indicaciones actualmente recomendadas, las pautas posológicas y el tiempo de espera actualmente recomendados podrían representar un riesgo potencial para la salud humana y animal;
- el CVMP concluyó que la evaluación de los beneficios y los riesgos de los medicamentos veterinarios que contienen paromomicina para administración por vía parenteral en porcinos es negativa dado que los datos que respaldan la eficacia de estos medicamentos veterinarios para las indicaciones propuestas en la posología de tratamiento recomendada son insuficientes, y que esta deficiencia comporta un riesgo de tratamiento ineficaz y de desarrollo de resistencia antimicrobiana;

el CVMP ha recomendado la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios que contienen paromomicina administrados por vía parenteral en porcinos, como se indica en el anexo I.

Las condiciones para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización se establecen en el anexo III.

Anexo III

Condiciones para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Las autoridades nacionales competentes velarán por que los titulares de las autorizaciones de comercialización en cuestión cumplan las condiciones siguientes:

- Proporcionar datos clínicos adecuados que respalden una indicación contra la colibacilosis en la posología y duración del tratamiento recomendadas. Considerando que la colibacilosis es una enfermedad compleja (como la diarrea neonatal, la diarrea neonatal tras el destete, la enfermedad de los edemas, la septicemia, la poliserositis, la mastitis coliforma y la infección del tracto urinario) y está causada por diferentes tipos de *Escherichia coli* (*E.coli* enteropatógena, *E.coli* productora de shigatoxina, *E.coli* enterotoxigénica, etc.), los titulares de autorizaciones de comercialización deben definir la indicación clínica del modo más preciso posible incluyendo también la subcategoría (edad y tipo de producción) de los animales de referencia. Será obligatorio justificar la dosis y la duración del tratamiento. Para cada solicitud relacionada con un tipo específico de *E.coli* se requieren datos clínicos pertinentes (que incluyen estudios de buenas prácticas clínicas BPC, estudios aleatorizados y estudios de campo en ciego).
- Proporcionar datos clínicos adecuados (que incluyan estudios de buenas prácticas clínicas BPC, estudios aleatorizados y estudios de campo en ciego) en apoyo del tratamiento de la pleuroneumonía provocada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* en posología y duración del tratamiento recomendadas. Será obligatorio justificar la dosis y la duración del tratamiento.
- Se requiere un nuevo estudio de eliminación de residuos independientemente de si la pauta posológica ha cambiado o no. El tiempo de espera se basará en datos sólidos y completos (fase animal y validación del método analítico) de conformidad con las directrices en vigor.
- Si está demostrada la eficacia de una pauta posológica diferente de la autorizada en el momento de la suspensión de la autorización de comercialización, deberán examinarse los siguientes aspectos desde el punto de vista de la seguridad:
 - Evaluación de impacto ambiental;
 - Efecto(s) eventual(es) sobre la seguridad de los usuarios;
 - Posibles efectos sobre la tolerancia en los animales de destino.
- Evaluación de la relación beneficio-riesgo subrayando que los beneficios clínicos de estos medicamentos veterinarios son mayores que los posibles riesgos eventuales relacionados con la salud animal y el desarrollo de resistencias, y (si procede) los riesgos para el medio ambiente y el usuario.