

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Belgia	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Taani	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Eesti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Prantsusmaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Saksamaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Kreeka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80	Parofo	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
	2600 Antwerpen Belgium						
Iirimaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Itaalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Läti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Luksemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Madalmaad	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Poola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Portugal	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda.	Gabbrocol injectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
	Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés Portugal						
Slovakkia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Sloveenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Hispaania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	paromomütsiin	175 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Sigade parenteraalsete paromomütsiini sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Paromomütsiin kuulub aminoglükosiidantibiootikumide rühma. Paromomütsiinil on lai toimespekter mitmesuguste grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite vastu ning selle toime oleneb kontsentratsioonist. Ravimit tohib manustada parenteraalselt.

Esitati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohane taotlus, st üldine taotlus müügiloa saamiseks detsentraliseeritud menetlusega veterinaarravimile Parofoor 175 mg/ml süstelahus; viiteliikmesriik oli Belgia (IE/V/0027/003/DC). Võrdlusravim on Gabbrovet, süstelahus, millel on mõnes liikmesriigis müügiluba. Võrdlusravimil on Belgias müügiluba 1985. aastast.

Nimetatud detsentraliseeritud menetluse ajal märgiti, et Euroopa Liidus sigade parenteraalsetel paromomütsiini sisaldavatel müügiloaga veterinaarravimitel on eri heakskiidetud näidustused, annustamine ja keeluajad. Belgia oli seega arvamisel, et ELi loomatervise ja tarbijaohutuse kaitse huvides on vaja teha esildis veterinaarravimite komiteele.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Efektiivsusandmed

Esildise veterinaarravimid sisaldavad toimeainena 250 mg/ml paromomütsiinsulfaati (vastab 175 mg/ml paromomütsiini alusele või paromomütsiini aktiivsusele 175 000 IU/ml). Sihtloomaliik on sead ja manustamisviis on intramuskulaarne.

Praegu heakskiidetud näidustused on mittespetsiifilised ega nimeta spetsiifilisi patogeene, näiteks kasutamine paromomütsiinile tundlike patogeene põhjustatud bakterinfektsioonide raviks või hingamisteede, urogenitaaltrakti bakterinfektsioonide, mastiidi, enteriidi, abstsesside, haavade, koerte leišmanioosi raviks ja kirurgiaks.

Esildismenetluse raames pakkus üks müügiloa hoidja praeguste näidustuse muutmiseks välja järgmised näidustused.

- Sigade kolibatsilloosi (vastsündinute kõhulahtisus, võõrutusjärgne kõhulahtisus, tursehaigus) tekkes osaleva *E. coli* ravi ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* nende tüvede ravi, mille MIC (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) on ≤ 4 mg/l.

Sama müügiloa hoidja esitas andmed Gabbroveti süstelahuse kasutamise põhjendamiseks sigadel annuses 14 mg paromomütsiini alust kehamassi kilogrammi kohta (mg/kg) 5 järjestikuse päeva jooksul.

Paromomütsiini toimemehhanism ja ka paromomütsiini vastase antibiootikumiresistentsuse mehhanismid on hästi kirjeldatud.

Loomaliikidel tehti soovitatava annusega (14 mg/kg) farmakokineetika uuring. Raviperioodi (5 päeva) jooksul ei esinenud ravimi akumulatsioonist. Ravim oli hästi talutav.

Ravimi efektiivsuse tõendamiseks esitati tundlikkusandmed *E. coli* ja *A. pleuropneumoniae* kohta ning tehti farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs. Sihttüvede valimi suurus ei olnud optimaalne, et eristada metsiktüve ja omandatud resistentsuse determinandiga populatsioone.

Selliste antimikroobsete ainete korral nagu paromomütsiin, mille efektiivsus sõltub kontsentratsioonist, on peamine kliiniline efektiivsus määrav tegur patogeeni MIC-iga võrreldes suur

plasmakontsentratsioon (suhe $C_{\max}/\text{MIC}$ ehk inhibitsioonikoefitsient); arvatakse, et optimaalse efektiivsuse tagab $C_{\max}/\text{MIC} > 8\ldots 10$.

E. coli korral oli farmakokineetilise/farmakodünaamilise analüüsi tulemus soodne ainult tüvede korral, mille MIC oli $\leq 4,44 \mu\text{g/ml}$. Seega on see veterinaarravim *E. coli* vastu eeldatavalt efektiivne, mida tõendavad hiljutise tundlikkusuuringu tulemused, milles 76% tüvedest olid tundlikud. See tulemus tõenäoliselt ülehindab paromomütsiini efektiivsust soovitatava annuse kasutamisel, sest paromomütsiini plasmavalkudega seonduvuse protsenti ei määratud, kuid see vähendab *E. coli* vastu toimiva paromomütsiini osa plasmas.

Lisaks on see mudel tõene üksnes siis, kui plasmas on sihttüvesid või kudedes on paromomütsiini jaotuvus ekvivalentne; muudes kudedes olevate patogeenide suhtes ei ole võimalik tulemusi prognoosida.

Samuti ei ole farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsi tulemuste kinnitamiseks avaldatud annuse määramise ega annuse kontrollimise uuringuid ega väliuuringuid.

Farmakokineetika/farmakodünaamika mudeli põhjal võimalik põhjendada ka ravi kestust.

Kolibatsilloosi vastane, kuid kliiniliste andmetega kinnitamata näidustus, mis tugines selgelt plasmas oleva *E. coli* kohta tehtud teoreetilise mudeli tulemuste ülehinnatud edukusele ja mille ravikestus oli põhjendamata, ei ole seega aktsepteeritav.

Müügiloo hoidja oli ka arvamisel, et veterinaarravimit tohib kasutada *E. coli*-ga seotud mastiidi-metriidi-agalaktia (MMA) sündroomi raviks, kuid nõustus, et õige annustamisskeemi hindamiseks täiskasvanud loomadel on vaja täiendavaid andmeid. Puuduvad prekliinilised ja kliinilised andmed, mis tõendaksid MMA ravi näidustust emistel.

A. pleuropneumoniae kohta inhibitsioonikoefitsiendi ($C_{\max}/\text{MIC} > 8\ldots 10$) põhjal tehtud farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsil selgus, et ainult 10% sihtbakteripopulatsioonist oleks soovitud annustamist kasutades paromomütsiini suhtes tundlik. See iseenesest puudulik tulemus tõenäoliselt ülehindab paromomütsiini efektiivsust soovitatava annuse kasutamisel, sest paromomütsiini plasmavalkudega seonduvuse protsenti ei määratud, kuid see vähendab *A. pleuropneumoniae* vastu toimiva paromomütsiini osa plasmas. Samuti ei ole ravikestus põhjendatud ning müügiloo hoidja ei ole esitanud soovitatavat annust põhjendavaid kliinilisi andmeid.

Kokkuvõttes oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et nende veterinaarravimite efektiivsus ei ole ühegi näidustuse ja annustamise korral tõestatud.

Näidustust ja annustamist põhjendavate piisavate andmete puudumisel esineb risk, et ravimi manustamine praegu soovitatavas annuses ja kestusega põhjustab ravi ebaõnnestumist ja võimalikke ebavajalikke kannatusi ravitavatele loomadele. Peale selle on ravimi ebapiisavate annuste manustamine seotud resistentsuse tekke täiendava riskiga.

Ravimijääkide andmed

Ravimijääkide kadumise uuring tehti sigadel, kasutades intramuskulaarset maksimaalset soovitatavat annust 14 mg/kg/d paromomütsiini 5 järjestikuse päeva jooksul.

Uuringu looma- ja analüütiline faas olid mõlemad kooskõlas heade laboritavade nõuete ja Euroopa suunistega. Ravitud loomadelt võeti proovid 4, 8, 12, 16, 20, 24 ja 28 päeva pärast ravi lõppu.

Paromomütsiini kogus kudedes määrati valideeritud HPLC-MS/MS-analüüsimeetoditega.

Keeluaaja määramise statistiline analüüs lähtus veterinaarravimite komitee keeluaegade ühtlustamise suunistest (EMA/CVMP/036/95)¹.

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

Kõige olulisemad koed paromomütsiini ravimijääkide suhtes olid süstekoha lihas ja neer. Süstekoha lihas ei ole kõige usaldusväärsem kude keeluaaja arvutamiseks, sest sellele on sageli iseloomulik ravimijääkide kontsentratsiooni suur varieeruvus, mida tõendab ka praegusel juhul mitu määramispiiri ületava kontsentratsiooniga proovi (12. päeval 2 proovi 4st).

Üks müügiloa hoidja pakkus keeluaajaks 16 päeva, kasutades neeru kui piirava koe kohta lineaarset regressiooni, ja 16 päeva, kasutades süstekoha lihase kohta alternatiivset meetodit, mis on kooskõlas veterinaarravimite komitee keeluaegade ühtlustamise suunisega (EMA/CVMP/036/95).

Märgiti uuringu mitu puudust, mis olid seotud proovide säilitamisega, ravimijääkide stabiilsusega säilitamistingimustel, tulemuste suure varieeruvusega lihases ja eemaldatud süstekoha proovi ümbritseva rõngakujulise kontrollproovi puudumisega.

Uuringus märgitud puuduste tõttu ei saa keeluaegu mis tahes ohutuspiiridega määrata. Seega ei ole keeluaega võimalik usaldusväärselt hinnata.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata sigade parenteraalsete paromomütsiini sisaldavate veterinaarravimite kõik olemasolevad prekliinilised, kliinilised ja ravimijääkide kadumise andmed ning soovitada sobivad näidustused, annustamissoovitused ja keeluajad. Veterinaarravimite komiteel paluti ka soovitada, kas esildismenetluse teates kirjeldatud elemente arvestades tuleb asjaomaste veterinaarravimite müügiloa säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Kasulikkuse hindamine

Praegu heakskiidetud näidustused on mittespetsiifilised ning ei nimeta spetsiifilisi patogeene, näiteks paromomütsiinile tundlike patogeene põhjustatud bakterinfektsioonide ravi või hingamisteede, urogenitaaltrakti bakterinfektsioonide, mastiidi, enteriidi, abstsesside, haavade, koerte leišmanioosi ravi ja kirurgia.

Riski hindamine

Kuigi sihtloomaliikide ohutus oli väljaspool käesoleva esildismenetluse kohaldamisala, puuduvad teadaolevad kõrvaltoimed sigadel.

Näidustust ja annustamist põhjendavate piisavate andmete puudumise korral esineb risk, et ravimi manustamine praegu soovitatavas annuses põhjustab ravi ebaõnnestumist ja potentsiaalselt ebavajalikke kannatusi ravitavatele loomadele. Peale selle on ravimi ebapiisavate annuste manustamine seotud resistentsuse tekke täiendava riskiga.

Keeluaeg määrati loomadel, kelle keskmine kehamass oli 37,2 kg (vahemik 32...42,8 kg), keda raviti soovitatava annusega pikima ravikestuse jooksul.

Sihtkudede proove analüüsiti HPLC-meetodiga koos MS/MS-tuvastusmeetodiga.

Kõige olulisemad koed paromomütsiini ravimijääkide suhtes olid süstekoha lihas ja neer.

Neerudes määrati 16 päevani ümardatud keeluaeg lineaarse regressiooni põhjal, kasutades veterinaarravimite komitee keeluaegade ühtlustamise suunisega (EMA/CVMP/036/95) kooskõlas statistilist meetodit.

Süstekohas määrati ümardatud keeluaeg 16 päeva, kasutades veterinaarravimite komitee keeluaegade ühtlustamise suunisega (EMA/CVMP/036/95) kooskõlas alternatiivset meetodit.

Uuringus täheldatud puudusi (puudusid säilitusaegse stabiilsuse andmed, tulemuste suur varieeruvus lihaseproovides ja süstekoha proovi ümbritseva rõngakujulise kontrollproovi puudumine) ei ole ohutusvaruga siiski võimalik neutraliseerida. Seega ei ole keeluaega võimalik usaldusväärselt hinnata.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Arvestades, et puuduvad piisavad andmed näidustuste, annustamise ja keeluaegade toetuseks, ei saa veterinaarravimite komitee soovitada asjaomase veterinaarravimi kohta ühtki asjakohast näidustust, annustusamist ega keeluaega.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang ja järeldused

Seega on komitee arvamusel, et seoses prekliiniliste, kliiniliste ja ravimijääkide kadumise piisavate andmete puudumisega ning ravimpreparaatide kasutamise võimaliku riskiga looma- ja inimtervisele ei ole sigade parenteraalsete paromomütsiini sisaldavate asjaomaste veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal soodne. Seega soovitab komitee peatada sigade parenteraalsete paromomütsiini sisaldavate asjaomaste veterinaarravimite olemasolevad müügiload.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et sigade parenteraalsete paromomütsiini sisaldavate veterinaarravimite kasutamine ei ole põhjendatud prekliiniliste, kliiniliste ja ravimijääkide kadumise andmetega ning praegu soovitatavad näidustused, annustamisskeemid ja keeluajad võivad olla seotud võimaliku riskiga inim- ja loomatervisele;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et sigade parenteraalsete paromomütsiini sisaldavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne, sest puuduvad piisavad andmed nende veterinaarravimite efektiivsuse tõestamiseks kavandatud näidustustel ja soovitatavates annustes ning see puudus on seotud ravi ebaõnnestumise ja antibiootikumiresistentsuse tekkeriskiga,

soovitas veterinaarravimite komitee peatada sigade parenteraalsete paromomütsiini sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) müügiload.

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused on III lisas.

III lisa

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused

Riikide pädevad asutused tagavad, et müügiloa hoidjad täidavad järgmised tingimused.

- Esitama peab asjakohased ja piisavad kliinilised andmed kolibatsilloosi näidustuse toetuseks soovitatud annuse ja ravikestuse kasutamisel. Arvestades, et kolibatsilloos on keerukas haigus (sh vastsündinute kõhulahtisus, võõrutusjärgne kõhulahtisus, tursehaigus, sepsis, polüserosiit, koliformne mastiit ja kuseteede infektsioonid) ja selle põhjuseks on eri tüüpi *Escherichia coli* (enteropatoogene *E. coli*, Shiga-toksiini tootev *E. coli*, enterotoksigeenne *E. coli* jt), peavad müügiloa hoidjad määratleme kliinilise(d) näidustuse(d) nii täpselt kui võimalik, sealhulgas loomaliikide alamkategoriad (vanus ja toodangutüüp). Vaja on põhjendada annust ja ravikestust. Konkreetse *Escherichia coli* tüübiga seotud iga väite kohta peab esitama asjakohased kliinilised andmed (sh headele kliinilistele tavadele vastav randomiseeritud pimemenetlusega väliuuringu).
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia ravi ning soovitatava annuse ja ravikestuse toetuseks peab esitama piisavad kliinilised andmed (sh headele kliinilistele tavadele vastav randomiseeritud pimemenetlusega väliuuringu) Vaja on põhjendada annust ja ravikestust.
- Vaja on uut ravimijääkide kadumise uuringut olenemata sellest, kas annustamisskeem muutub või mitte. Keeluaeg peab põhinema kindlatel ja täielikel andmetel (loomafaas ja analüütilise meetodi valideerimine), lähtuvalt kehtivatest suunistest.
- Kui efektiivsus on tõendatud muu annustamisskeemiga kui müügiloa peatamise ajal kehtiv heakskiidetud annustamisskeem, peab ohutuse seisukohalt läbi vaatama järgmised küsimused:
 - keskkonnamõju hindamine,
 - võimalik(ud) toime(d) kasutajate ohutusele,
 - võimalikud toimed sihtloomaliikide taluvusele.
- Peab esitama kasulikkuse ja riski hinnangu, milles selgitatakse, et nende veterinaarravimite kliiniline kasulikkus ületab loomatervise ja resistentsuse tekkega seotud võimalikud riskid ning (kui asjakohane) keskkonnariskid ja riskid kasutajale.