

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Itävalta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Belgia	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Tšekki	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Tanska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Viro	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Ranska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Saksa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Kreikka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Irlanti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Latvia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Luxemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Alankomaat	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Puola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Portugali	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Portugali	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	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Slovakia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Slovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Espanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	paromomysiini	175 mg/ml	injektioneste, liuos	sika	lihakseen

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee sioille parenteraalisesti annettavia, paromomysiinia sisältäviä eläinlääkevalmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Paromomysiini kuuluu aminoglysydiantibioottien ryhmään. Paromomysiinilla on laajakirjoinen, pitoisuudesta riippuvainen vaikutus useisiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Sitä voidaan antaa parenteraalisesti.

Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti eli se oli hajautetun menettelyn alainen myyntiluvan geneerinen hakemus eläinlääkevalmisteelle "Parofor 175 mg/ml injektioneste, liuos". Viitejäsenvaltiona toimi Belgia (BE/V/0027/003/DC). Vertailuvalmiste on "Gabbrovet solution injectable", jolla on myyntilupa muutamissa jäsenvaltioissa. Vertailuvalmisteella on ollut myyntilupa Belgiassa vuodesta 1985 lähtien.

Edellä mainitun hajautetun menettelyn aikana on havaittu, että parenteraalisesti sioille annettavien paromomysiinia sisältävien eläinlääkkeiden hyväksytyissä käyttöaiheissa, annostuksessa ja varoajoissa on eroja Euroopan unionissa (EU). Siksi Belgia katsoi, että tämä asia on siirrettävä eläinlääkekomitean (CVMP) käsittelyyn eläinten terveyden ja kuluttajaturvallisuuden turvaamiseksi unionissa.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Tehoa koskevat tiedot

Tähän menettelyyn kuuluvat eläinlääkkeet sisältävät vaikuttavana aineena 250 mg/ml paromomysiinisulfaattia (tämä vastaa 175 mg/ml paromomysiiniemästä tai paromomysiinia vahvuudella 175 000 IU/ml). Kohdelaji on sika, ja kohdereitti on lihakseen.

Nykyiset hyväksytyt käyttöaiheet ovat määrittämättömiä, eikä spesifisiä patogeeneja mainita: paromomysiinille herkkien patogeenien aiheuttamien bakteeri-infektioiden hoitoon tai hengitysteiden, virtsa- ja sukupuolielinten, utaretulehduksen, enteritiin, absessin, haavojen, koiran leishmanioosin tai leikkauksen jälkeisen bakteeri-infektion hoitoon.

Tämän menettelyn aikana yksi myyntiluvan haltijoista ehdotti nykyisten käyttöaiheiden muuttamista seuraaviksi:

- *E. coli* -bakteerin aiheuttaman sian kolibasilloosin (vastasyntyneen ripulin, vieroituksen jälkeisen ripulin, turvotustaudin) hoito ja niitä *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin kantoja vastaan, joiden MIC-arvot ovat ≤ 4 mg/l.

Sama myyntiluvan haltija toimitti tiedot, joilla perusteltiin "Gabbrovet solution injectable" -valmisteen käyttö sioilla annoksella 14 mg/painokilo paromomysiiniemästä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Paromomysiinin vaikutusmekanismi on kuvattu hyvin, samoin kuin paromomysiinin mikrobiresistenssin mekanismit.

Kohde-eläimillä tehtiin farmakokineettinen tutkimus suositellulla annoksella (14 mg/painokilo paromomysiinia). Valmisteen kertymistä ei havaittu hoitojakson (5 vuorokautta) aikana. Valmiste oli lisäksi hyvin siedetty.

Valmisteen tehon perustelemiseksi toimitettiin *E. coli*- ja *A. pleuropneumoniae* -bakteerien herkkyytiedot ja tehtiin farmakokineettinen/farmakodynaaminen (FK/FD) analyysi. Kohdekantojen otantakoko ei ollut optimaalinen villin tyyppin ja hankitun resistenssin populaation tekijöiden erottamiseksi.

Paromomysiinin kaltaisilla mikrobilääkkeillä, joiden teho on pitoisuudesta riippuvaista, suuret pitoisuudet plasmassa suhteessa patogeenin MIC-arvoihin ($C_{\max}/\text{MIC}$ -suhde, tunnetaan myös inhibitorisena osamääränä eli IQ:na (inhibitory quotient)) on tärkeä kliinisen tehon määräävä tekijä; optimaalisen tehon on ehdotettu saavutettavan $C_{\max}/\text{MIC}$ -suhteella $> 8-10$.

E. coli -bakteerin FK/FD-analyysi oli suotuisa vain kannoille, joiden MIC-arvot olivat enintään 4,44 µg/ml. Siten eläinlääkkeen voitaisiin odottaa olevan tehokas *E. coli* -bakteeria vastaan, kuten on osoitettu tuoreen tutkimuksen tuloksissa, joiden mukaan 76 % kannoista olisi herkkiä. Tämä tulos kuitenkin todennäköisesti yliarvioi paromomysiinin tehon suositellulla annoksella, sillä paromomysiinin sitoutumisprosenttia plasman proteiineihin ei määritetty, mikä vähentäisi paromomysiinin sitä osuutta plasmassa, joka pystyy tehoamaan *E. coli* -bakteeria vastaan.

Tämä malli lisäksi pätee vain niihin kohdekantoihin plasmassa tai kudosekohdissa, joissa paromomysiinin jakautuminen on täysin vastaavaa; tehoa muissa kudoksissa olevaa patogeenia vastaan ei voida ennustaa.

Annoksen määrittämistä tai annoksen vahvistamista koskevia tutkimuksia ei myöskään ollut käytettävissä, jotta voitaisiin vahvistaa FK/FD-analyysin tulokset, eikä yhtään kenttätutkimusta ollut käytettävissä.

FK/FD-mallilla ei ole mahdollista perustella hoidon kestoa.

Näin ollen käyttöaihe kolibasilloosia vastaan, joka perustuu teoreettisen mallinnuksen mukaiseen yliarvioituun tehoon pelkästään plasmassa olevaa *E. coli* -bakteeria vastaan perustelemattoman hoidon keston ajan ja jota ei ole vahvistettu kliinisillä tiedoilla, ei ole hyväksyttävä.

Myyntiluvan haltija myös katsoi, eläinlääkettä voitaisiin käyttää *E. coli* -bakteeriin liittyvän maitokuumeen (MMA-syndrooman) hoitoon, mutta totesi, että lisätietoja tarvitaan oikean annoksen arvioimiseksi täysikäisille eläimille. Ei ole kuitenkaan prekliinisiä tai kliinisiä tietoja, jotka tukisivat käyttöaihetta maitokuumeen hoitoon emakoilla.

A. pleuropneumoniae -bakteerin suhteen inhibitoriseen osamäärään ($C_{\max}/\text{MIC} > 8-10$) perustuva FK/FD-analyysi osoittaa, että 10 % kohdebakteerikannasta olisi herkkiä paromomysiinille suositellulla annoksella. Lisäksi tämä valmiiksi huono tulos todennäköisesti yliarvioi paromomysiinin tehon suositellulla annoksella, sillä paromomysiinin sitoutumisprosenttia plasman proteiineihin ei määritetty, mikä vähentäisi paromomysiinin sitä osuutta plasmassa, joka pystyy tehoamaan *A. pleuropneumoniae* -bakteeria vastaan. Hoidon kestoa ei ole myöskään perusteltu, eikä myyntiluvan haltija ole toimittanut kliinisiä tietoja suositellun annoksen perustelemiseksi.

Eläinlääkekomitea katsoi, ettei näiden eläinlääkkeiden tehoa tuettu minkään käyttöaiheen tai annostuksen osalta.

Koska riittäviä tietoja ei ole käyttöaiheiden tai annostuksen tukemiseksi, on olemassa riski, että valmisteeseen annettu nykyisellä suositellulla annoksella ja suositellun hoitoajan johtaa hoidon tehottomuuteen ja mahdollisesti hoidettujen eläinten tarpeettomaan kärsimykseen. Lisäksi epäasianmukaisen annoksen anto lisää lääkeresistenssin kehittymisen riskiä.

Jäämätiedot

Jäämien poistumista koskeva tutkimus tehtiin sioilla, joille annettiin suositeltu enimmäisannos 14 mg/painokilo/vrk paromomysiinia lihakseen 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Sekä eläintutkimus että tutkimuksen analyttiset vaiheet olivat hyvän laboratoriokäytännön vaatimusten ja eurooppalaisen ohjeistuksen mukaisia. Hoidetuilta eläimiltä kerättiin näytteet 4, 8, 12, 16, 20, 24 ja 28 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen.

Paromomysiinin pitoisuusmäärittäminen kudoksissa tehtiin analyttisellä validoidulla HPLC-MS/MS-menetelmällä.

Tilastollinen arviointi varoaikojen määrittämiseksi tehtiin eläinlääkekomitean varoaikojen harmonisointia koskevan ohjeen (EMA/CVMP/036/95)¹ mukaisesti.

Paromomysiinijäämien kannalta merkityksellisimmät kudokset olivat injektio kohdassa oleva lihas ja munuaiset. Injektio kohdan lihas ei ole luotettavin kudos varoajan laskemiseen, sillä siinä jäämepitoisuuksien vaihtelevuus on yleensä suurta, minkä tässä tapauksessa vahvistaa myös niiden näytteiden rajallinen määrä, joissa pitoisuudet olivat määritysrajaa suurempia (2/4 vuorokautena 12).

Yksi myyntiluvan haltijoista ehdotti 16 vuorokauden varoaikaa, joka perustui lineaariseen regressioon munuaisten ollessa rajaavana kudoksena, ja 16 vuorokautta injektio kohdan lihakselle, kun käytettiin vaihtoehtoisia menetelmiä eläinlääkekomitean varoaikojen harmonisointia koskevan ohjeen (EMA/CVMP/036/95) mukaisesti.

Tutkimuksessa havaittiin kuitenkin useita puutteita seuraavien tekijöiden suhteen: näytteiden säilytys, jäämänäytteiden säilyvyys säilytysolosuhteissa, lihaksesta mitatut monenlaiset pitoisuudet ja renkaan muotoisen kontrollinäytteen puuttuminen injektio kohdan ydinnäytteen ympäriltä.

Tutkimuksessa havaittujen puutteiden takia varoaikaa ei voida kattaa millään turvamarginaalilla. Siksi varoaikaa ei voi luotettavasti arvioida.

3. Hyöty-riskiarviointi

Johdanto

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki saatavilla olevat prekliiniset, kliiniset ja jäämien poistumista koskevat tiedot sioille parenteraalisesti annettavista, paromomysiinia sisältävistä eläinlääkkeistä ja suosittelemaan asianmukaiset käyttöaiheet, annostussuositukset ja varoajat. Eläinlääkekomiteaa pyydettiin myös suosittelemaan lausuntopyyntöilmoituksessa kuvatut kohdat huomioiden, pitäisikö asianomaisten eläinlääkkeiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Hyötyjen arviointi

Nykyiset hyväksytyt käyttöaiheet ovat määrittämättömiä, eikä spesifisiä patogeeneja mainita: paromomysiinille herkkien patogeenien aiheuttamien bakteeri-infektioiden hoitoon tai hengitysteiden, virtsa- ja sukupuolielinten, utaretulehduksen, enteriitin, absessin, haavojen, koiran leishmanioosin tai leikkauksen jälkeisen bakteeri-infektion hoitoon.

Riskien arviointi

Vaikkei kohde-eläinten turvallisuus kuulunutkaan tämän menettelyn piiriin, sioilla ei ole tunnettuja haittatapahtumia.

Koska riittäviä tietoja ei ole käyttöaiheiden tai annostuksen tukemiseksi, on olemassa riski, että valmisteen anto nykyisellä suositellulla annoksella johtaa hoidon tehottomuuteen ja mahdollisesti hoidettujen eläinten tarpeettomaan kärsimykseen. Lisäksi epäasianmukaisen annoksen anto lisää lääkeresistenssin kehittymisen riskiä.

Varo aika määritettiin eläimillä, joiden keskipaino oli 37,2 kg (vaihteluväli 32–42,8 kg) ja jotka saivat hoitoa suositellulla annoksella pisimmän hoitoajan.

Kohdekudosten näytteet analysoitiin HPLC-menetelmällä yhdistettynä MS/MS-havainnointiin.

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

Paromomysiinijäämien kannalta merkityksellisimmät kudokset olivat injektiokohdassa oleva lihas ja munuaiset.

Munuaisten osalta 16 vuorokauteen pyöristetty varoaika määritettiin lineaarisella regressiolla käyttäen tilastollista menetelmää varoaikojen harmonisointia koskevan eläinlääkekomitean ohjeen (EMA/CVMP/036/95) mukaisesti.

Injektiokohdan osalta 16 vuorokauteen pyöristetty varoaika laskettiin vaihtoehtoisella menetelmällä varoaikojen harmonisointia koskevan eläinlääkekomitean ohjeen (EMA/CVMP/036/95) mukaisesti.

Mikään turvallisuusmarginaali ei kuitenkaan pysty kattamaan tutkimuksessa havaittuja puutteita (näytteiden säilyvyyttä koskevien tietojen puuttuminen, lihasnäytteistä mitatut monenlaiset pitoisuudet ja rengasnäytteen puuttuminen injektiokohdan näytteenotosta). Siksi varoaikaa ei voi luotettavasti arvioida.

Riskienhallinta- ja riskienpientämiset

Koska käytettävissä ei ollut riittäviä tietoja käyttöaiheiden, annostuksen ja varoaikojen tukemiseksi, eläinlääkekomitea ei pysty suosittelemaan mitään käyttöaiheita, annostusta ja varoikoja kyseisille eläinlääkkeille.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Näin ollen komitea katsoo, että riittävien prekliinisten, kliinisten ja jäämien poistumista koskevien tietojen puuttuessa, ja koska näiden eläinlääkkeiden käyttö voi aiheuttaa mahdollisen riskin eläinten ja ihmisten terveydelle, kyseisten sioille parenteraalisesti annettavien, paromomysiinia sisältävien eläinlääkkeiden riski-hyötysuhde ei ole suotuisa. Siten komitea suosittelee kyseisten sioille parenteraalisesti annettavien, paromomysiinia sisältävien eläinlääkkeiden nykyisten myyntilupien peruuttamista.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi, että prekliiniset, kliiniset ja jäämien poistumista koskevat tiedot eivät tue sioille parenteraalisesti annettavien, paromomysiinia sisältävien eläinlääkkeiden käyttöä ja nykyiset suositellut käyttöaiheet, annostukset ja varoiheet voivat aiheuttaa mahdollisen riskin eläinten ja ihmisten terveydelle.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että sioille parenteraalisesti annettavien, paromomysiinia sisältävien eläinlääkkeiden hyöty-riskiarviointi on negatiivinen, koska riittäviä tietoja ei ollut näiden eläinlääkkeiden tehon tukemiseksi ehdotetuissa käyttöaiheissa suositellulla hoitoannoksella, ja että tämä puute aiheuttaa tehottoman hoidon ja mikrobiresistenssin kehittymisen riskin.

Eläinlääkekomitea suosittelee, että liitteessä I lueteltujen sioille parenteraalisesti annettavien, paromomysiinia sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan tilapäisesti.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskeva ehto on esitetty liitteessä III.

Liite III

Myyntilupien peruutuksen kumoamisen ehdot

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että asianomaiset myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

- Toimitettava riittävät kliiniset tiedot, jotka tukevat käyttöaihetta kolibasilloosia vastaan suositellulla annoksella ja suositeltua hoitoaikaa. Kun otetaan huomioon, että kolibasilloosi on monimuotoinen sairaus (sisältää vastasyntyneen ripulin, vieroituksen jälkeisen ripulin, turvotustaudin, sepsiksen, polyserosiitin, koliformimastiitin ja virtsatieinfektion) ja että sen aiheuttajina on erityyppisiä *Escherichia coli* -bakteereja (enteropatoogeeninen *E. coli*, Shiga-toksiinia tuottava *E. coli*, enterotoksigeeninen *E. coli* jne.), myyntiluvan haltijoiden on määritettävä kliiniset käyttöaiheet mahdollisimman tarkasti sisällyttäen myös kohde-eläinten alaluokat (ikä ja tuotantotyyppi). Annoksen ja hoitoajan perustelut vaaditaan. Asianmukaiset kliiniset tiedot (mukaan lukien hyvän kliinisen tutkimustavan mukainen satunnaistettu, sokkoutettu kenttätutkimus) vaaditaan jokaiseen tiettyyn *Escherichia coli* -bakteerityyppiin liittyvän väitteen tueksi.
- Toimitettava riittävät kliiniset tiedot (mukaan lukien hyvän kliinisen tutkimustavan mukainen satunnaistettu, sokkoutettu kenttätutkimus), jotka tukevat *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman keuhkoruton hoitoa suositellulla annoksella ja suositeltua hoitoaikaa. Annoksen ja hoitoajan perustelut vaaditaan.
- Uusi jäämien poistumista koskeva tutkimus vaaditaan siitä huolimatta, onko annostus muuttunut vai ei. Varoajan on perustuttava vankkoihin ja täydellisiin tietoihin (eläinvaihe ja analyttisen menetelmän validointi) voimassa olevan ohjeistuksen mukaisesti.
- Jos teho osoitetaan eri annostukselle kuin myyntiluvan tilapäisen peruuttamisen aikaan ollut hyväksytty annostus, seuraavat kohdat on arvioitava turvallisuuden näkökannalta:
 - ympäristövaikutuksen arviointi
 - mahdolliset vaikutukset käyttäjän turvallisuuteen
 - mahdolliset vaikutukset kohde-eläinten sietokykyyn.
- Toimitettava hyöty-riskiarviointi, jossa osoitetaan, että näiden eläinlääkkeiden kliiniset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset eläinten terveyteen ja lääkeresistenssin kehittymiseen liittyvät riskit sekä (soveltuvien osien) ympäristöön ja käyttäjiin kohdistuvat riskit.