

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskog oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Belgija	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Češka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Estonija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Francuska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Njemačka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Grčka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Irska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Luksemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Nizozemska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
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	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Slovačka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Slovenija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Španjolska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno
Ujedinjena Kraljevina	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycin	175 mg/ml	otopina za injekciju	svinje	intramuskularno

Prilog II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za privremeno oduzimanje
odobrenja za stavljanje VMP-a u promet**

Cjeloviti sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Paromomicin pripada skupini antibiotika koja se naziva aminoglikozidi. Paromomicin ima širok spektar djelovanja protiv brojnih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija i djeluje ovisno o koncentraciji. Može se primjenjivati parenteralno.

Zahtjev je podnesen u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, tj. riječ je o zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet generičkog proizvoda u skladu s decentraliziranim postupkom za veterinarsko-medicinski proizvod „Parofor 175 mg/ml otopina za injekciju“, pri čemu je Belgija bila referentna država članica (BE/V/0027/003/DC). Referentni VMP je „Gabbrovet otopina za injekciju“, odobren u nekoliko država članica. Referentni VMP odobren je u Belgiji od 1985.

Tijekom navedenog decentraliziranog postupka uočeno je da diljem Europske unije (EU) postoje različite odobrene indikacije, doziranja i razdoblja karencije za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja. Belgija je stoga smatrala da je predmet potrebno uputiti CVMP-u u interesu zaštite zdravlja životinja i sigurnosti potrošača u Uniji.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Podatci o učinkovitosti

Veterinarsko-medicinski proizvodi obuhvaćeni ovim arbitražnim postupkom kao djelatnu tvar sadrže 250 mg/ml paromomicin sulfata (istovjetno 175 mg/ml baze paromomicina ili aktivnosti paromomicina od 175 000 IU/ml). Ciljna vrsta su svinje, a put primjene je intramuskularno.

Trenutačno odobrene indikacije neodređene su te se ne navode specifični patogeni, tj. za liječenje bakterijskih infekcija uzrokovanih patogenima koji su osjetljivi na paromomicin ili bakterijskih infekcija dišnih putova, urogenitalnog trakta, mastitisa, enteritisa, apscesa, rana, lišmanioze pasa i infekcija kao posljedica kirurških zahvata.

U okviru ovog arbitražnog postupka, jedan od nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predložio je izmjenu postojećih indikacija sljedećim indikacijama:

- Liječenje infekcija bakterijom *E. coli*, koja je uzročnik kolibaciloze prasadi (neonatalni proljev, proljev nakon odbića, edemska bolest), i sojevima bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae* s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) ≤ 4 mg/l.

Isti nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je podatke kako bi opravdao primjenu VMP-a „Gabbrovet otopina za injekciju“ u svinja u dozi od 14 mg baze paromomicina/kg tjelesne težine tijekom pet uzastopnih dana.

Mehanizam djelovanja paromomicina dobro je opisan, kao i mehanizmi antimikrobne rezistencije na paromomicin.

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje na ciljnim životinjama pri preporučenoj dozi (14 mg paromomicina na kg tjelesne težine). Nije uočeno nakupljanje VMP-a tijekom razdoblja liječenja (pet dana). Štoviše, pokazalo se da se VMP dobro podnosi.

Kako bi se opravdala djelotvornost VMP-a, dostavljeni su podatci o osjetljivosti za bakterije *E. coli* i *A. pleuropneumoniae* te je provedena analiza farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD). Veličina

uzorka ciljnih sojeva nije bila optimalna za utvrđivanje razlike između sojeva divljeg tipa i populacije koja je stekla determinante otpornosti.

Za antimikrobne lijekove poput paromomicina, čija je djelotvornost ovisna o koncentraciji, visoke razine koncentracije u plazmi u odnosu na MIC patogena (omjer C_{max}/MIC , poznat i kao inhibični kvocijent ili IQ) glavni su čimbenik kliničke djelotvornosti; za postizanje optimalne djelotvornosti predlaže se omjer $C_{max}/MIC > 8-10$.

U slučaju bakterije *E. coli*, analiza farmakokinetike i farmakodinamike bila je povoljna samo u sojeva s MIC-om jednakim ili nižim od 4,44 µg/ml. Stoga se može očekivati da će veterinarsko-medicinski proizvod biti učinkovit protiv bakterije *E. coli*, što pokazuju i rezultati osjetljivosti nedavno provedenog ispitivanja prema kojima bi 76 % sojeva bilo osjetljivo. Međutim, vjerojatno je da bi se na temelju tog rezultata precijenila učinkovitost paromomicina pri preporučenoj dozi jer nije utvrđen postotak vezivanja paromomicina za proteine u plazmi, što bi smanjilo udio paromomicina u plazmi koji može djelovati protiv bakterije *E. coli*.

Štoviše, ovaj model vrijedi samo za ciljane sojeve u plazmi ili tkivima s jednakom raspodjelom paromomicina te se ne može očekivati predvidljivost u slučaju patogena koji se nalaze u drugim tkivima.

Nadalje, nisu stavljena na raspolaganje ispitivanja za određivanje doze i za potvrdu doze kako bi se potvrdili rezultati analize farmakokinetike i farmakodinamike niti je stavljeno na raspolaganje terensko ispitivanje.

Naposljetku, farmakokinetički/farmakodinamički model ne opravdava trajanje liječenja.

Stoga nije prihvatljiva indikacija za liječenje kolibaciloze koja se temelji na precijenjenom uspjehu teorijskog modela djelovanja protiv bakterije *E. coli* koja se nalazi isključivo u plazmi, tijekom trajanja liječenja koje nije opravdano niti je potvrđeno kliničkim podacima.

Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet također je smatrao da se veterinarsko-medicinski proizvod može primijeniti za liječenje sindroma mastitis-metritis-agalacija (MMA) povezanog s bakterijom *E. coli*, no priznao je da su potrebni dodatni podaci kako bi se odredio ispravan režim doziranja u odraslih životinja. Međutim, nema pretkliničkih i kliničkih podataka koji podupiru indikaciju za liječenje sindroma MMA u krmača.

Što se tiče bakterije *A. pleuropneumoniae*, analiza farmakokinetike i farmakodinamike temeljena na inhibičnom kvocijentu ($C_{max}/MIC > 8$ do 10) pokazuje da bi samo 10 % ciljane bakterijske populacije bilo osjetljivo na paromomicin primijenjen pri preporučenom doziranju. Vjerojatno je da bi se na temelju tog ionako lošeg rezultata precijenila učinkovitost paromomicina pri preporučenoj dozi jer nije utvrđen postotak vezivanja paromomicina za proteine u plazmi, što bi smanjilo udio paromomicina u plazmi koji može djelovati protiv bakterije *A. pleuropneumoniae*. Nadalje, trajanje liječenja nije opravdano, a nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije dostavio kliničke podatke koji bi opravdali preporučenu dozu.

Zaključno, CVMP je smatrao da djelotvornost tih veterinarsko-medicinskih proizvoda nije potkrijepljena ni za jednu indikaciju i doziranje.

U nedostatku odgovarajućih podataka koji bi podržali indikacije i doziranje, postoji rizik da će primjena VMP-a u trenutačno preporučenoj dozi i trajanju liječenja dovesti do neučinkovitog liječenja i moguće nepotrebne patnje liječenih životinja. Štoviše, primjena VMP-a u neprimjerenoj dozi predstavlja dodatan rizik od razvoja rezistencije.

Podatci o reziduima

Ispitivanje o razgradnji rezidua provedeno je u svinja pri intramuskularnoj primjeni najveće preporučene doze od 14 mg paromomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom pet uzastopnih dana.

Faza testiranja životinja i analitička faza ispitivanja bile su u skladu sa zahtjevima koji se odnose na dobru laboratorijsku praksu i s europskim smjernicama. Uzorci iz liječenih životinja prikupljeni su 4, 8, 12, 16, 20, 24 i 28 dana nakon završetka liječenja.

Kvantifikacija paromomicina u tkivima provedena je potvrđenim HPLC-MS/MS analitičkim metodama.

Statistička procjena s ciljem utvrđivanja razdoblja karencije provedena je u skladu s uputama CVMP-a o pristupu usklađivanju razdoblja karencije (EMA/CVMP/036/95)¹.

Najrelevantnija tkiva za prisutnost rezidua paromomicina bili su mišić na mjestu primjene injekcije i bubrezi. Mišić na mjestu primjene injekcije nije najpouzdanije tkivo za izračunavanje razdoblja karencije jer je često obilježen visokom varijabilnošću razina rezidua, što u ovom slučaju potvrđuje i ograničeni broj uzoraka s koncentracijom iznad granice kvantifikacije (2/4 na 12. dan).

Jedan od nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predložio je razdoblje karencije od 16 dana na temelju linearne regresije s utvrđivanjem najvećih dopuštenih količina rezidua (NDK) u bubrezima te 16 dana s utvrđivanjem NDK-a u mišiću na mjestu primjene injekcije s pomoću „alternativne” metode, u skladu s uputama CVMP-a o pristupu usklađivanju razdoblja karencije (EMA/CVMP/036/95).

Međutim, u ispitivanju je uočeno više nedostataka koji se odnose na čuvanje uzoraka, stabilnost rezidua u uvjetima čuvanja, širok raspon oporavka mišića i nedostatak kontrolnog uzorka iz tkiva koje okružuje mjesto primjene injekcije iz kojeg je uzet glavni uzorak.

Zbog nedostataka koji su uočeni u ispitivanju na razdoblje karencije ne može se primijeniti nijedna sigurnosna granica. Stoga se razdoblje karencije ne može pouzdano procijeniti.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne pretkliničke i kliničke podatke te podatke o razgradnji rezidua za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja te da preporuči odgovarajuće indikacije, preporuke za doziranje i razdoblja karencije. Od CVMP-a je zatraženo i da preporuči treba li, s obzirom na elemente opisane u obavijesti o arbitražnom postupku, odobrenja za stavljanje u promet predmetnih veterinarsko-medicinskih proizvoda zadržati, izmijeniti, privremeno ili trajno oduzeti.

Procjena koristi

Trenutačno odobrene indikacije neodređene su te se ne navode specifični patogeni, tj. za liječenje bakterijskih infekcija uzrokovanih patogenima koji su osjetljivi na paromomicin ili bakterijskih infekcija dišnih putova, urogenitalnog trakta, mastitisa, enteritisa, apscesa, rana, lišmanioze pasa i infekcija kao posljedica kirurških zahvata.

Procjena rizika

Iako sigurnost ciljne životinje nije obuhvaćena ovim arbitražnim postupkom, nema poznatih štetnih događaja u svinja.

U nedostatku odgovarajućih podataka koji bi podržali indikacije i doziranje, postoji rizik da će primjena VMP-a u trenutačno preporučenoj dozi dovesti do neučinkovitog liječenja i moguće nepotrebne patnje liječenih životinja. Štoviše, primjena VMP-a u neprimjerenoj dozi predstavlja dodatan rizik od razvoja rezistencije.

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

Razdoblje karencije utvrđeno je u životinja sa srednjom vrijednošću tjelesne težine od 37,2 kg (raspon od 32 do 42,8 kg) liječenih u skladu s preporučenim doziranjem u najduljem trajanju liječenja.

Uzorci ciljnih tkiva analizirani su HPLC metodom i detekcijom MS/MS.

Najrelevantnija tkiva za prisutnost rezidua paromomicina bili su mišić na mjestu primjene injekcije i bubrezi.

Za bubrege, utvrđeno razdoblje karencije zaokruženo je na 16 dana na temelju linearne regresije s pomoću „statističke metode” u skladu s uputama CVMP-a o pristupu usklađivanju razdoblja karencije (EMA/CVMP/036/95).

Za mjesto primjene injekcije, zaokruženo razdoblje karencije od 16 dana izračunato je s pomoću „alternativne” metode u skladu s uputama CVMP-a o pristupu usklađivanju razdoblja karencije (EMA/CVMP/036/95).

Međutim, nedostaci uočeni u ispitivanju (nedostatak podataka o stabilnosti čuvanja, širok raspon stopa oporavka u uzorcima mišića i nedostatak uzorka susjednog tkiva pri uzorkovanju mjesta primjene injekcije) ne mogu se nadoknaditi nijednim sigurnosnim rasponom. Stoga se razdoblje karencije ne može pouzdano procijeniti.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Budući da nisu dostupni odgovarajući podatci koji bi podržali indikacije, doziranje i razdoblja karencije, CVMP ne može preporučiti odgovarajuće indikacije, doziranje i razdoblja karencije za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Stoga Odbor smatra da u nedostatku odgovarajućih pretkliničkih i kliničkih podataka te podataka o razgradnji rezidua i zbog toga što bi primjena ovih VMP-ova mogla predstavljati potencijalni rizik za zdravlje životinja i ljudi, omjer koristi i rizika za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja nije povoljan. Slijedom toga, Odbor preporučuje privremeno oduzimanje postojećih odobrenja za stavljanje u promet predmetnih VMP-ova koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja.

Razlozi za privremeno oduzimanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Budući da:

- CVMP je zaključio da primjena predmetnih VMP-ova koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja nije potkrijepljena pretkliničkim i kliničkim podacima te podacima o razgradnji rezidua, a trenutačno preporučene indikacije, režimi doziranja i razdoblje karencije mogli bi predstavljati potencijalni rizik za zdravlje životinja i ljudi;
- CVMP je zaključio da je procjena omjera koristi i rizika za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja negativna zbog nedostatnih podataka kojima bi se poduprla djelotvornost tih veterinarsko-medicinskih proizvoda pri preporučenoj dozi liječenja za predložene indikacije te da taj nedostatak predstavlja rizik od neučinkovitog liječenja i razvoja antimikrobne rezistencije;

CVMP je preporučio privremeno oduzimanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže paromomicin za parenteralnu primjenu u svinja kao što je navedeno u Prilogu I.

Uvjeti za ukidanje privremenog oduzimanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet navedeni su u Prilogu III.

Prilog III.

Uvjeti za ukidanje privremenog oduzimanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Nacionalna nadležna tijela osiguravaju da predmetni nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet ispunjavaju sljedeće uvjete:

- Potrebno je dostaviti odgovarajuće kliničke podatke koji podupiru indikaciju za liječenje kolibaciloze pri preporučenoj dozi i trajanju liječenja. Uzimajući u obzir činjenicu da je kolibaciloza kompleks bolesti (uključuje neonatalni proljev, proljev nakon odbića, edemsku bolest, septikemiju, poliserozitis, koliformni mastitis i infekciju urinarnog trakta), a uzrokuju ga različiti sojevi bakterije *Escherichia coli* (enteropatogena *E. coli*, *E. coli* koja proizvodi Shiga toksin, enterotoksigena *E. coli*, itd.), nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet trebaju što je moguće preciznije definirati kliničku indikaciju(e) tako da uključuje i potkategorije (dob i vrsta uzgoja) ciljnih životinja. Potrebno je navesti obrazloženje doze i trajanja liječenja. Za svaku tvrdnju koja se odnosi na određeni soj bakterije *Escherichia coli* potrebni su relevantni klinički podatci (uključujući randomizirano, slijepo terensko ispitivanje provedeno u skladu s dobrom kliničkom praksom).
- Potrebno je dostaviti odgovarajuće kliničke podatke uključujući randomizirano, slijepo terensko ispitivanje provedeno u skladu s dobrom kliničkom praksom) koji podupiru liječenje pleuropneumonije uzrokovane bakterijom *Actinobacillus pleuropneumoniae* pri preporučenoj dozi i trajanju liječenja. Potrebno je navesti obrazloženje doze i trajanja liječenja.
- Potrebno je provesti novo ispitivanje o razgradnji rezidua bez obzira na to je li se režim doziranja promijenio ili ne. Razdoblje karencije treba se temeljiti na pouzdanim i cjelovitim podacima (faza testiranja životinja i potvrda analitičke metode) u skladu s važećim smjernicama.
- Ako se dokaže djelotvornost drugačijeg režima doziranja u usporedbi s režimom doziranja koji je bio odobren u vrijeme privremenog oduzimanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet, potrebno je s obzirom na sigurnost preispitati sljedeće točke:
 - procjena utjecaja na okoliš
 - potencijalni učinak (učinci) na sigurnost korisnika
 - potencijalni učinci na toleranciju u ciljnih životinja.
- Potrebno je dostaviti procjenu omjera koristi i rizika u kojoj je utvrđeno da kliničke koristi tih veterinarsko-medicinskih proizvoda nadmašuju potencijalne rizike povezane sa zdravljem životinja i razvojem rezistencije, te (ako je primjenjivo) rizike za okoliš i korisnika.