

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Belgio	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Belgio	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Repubblica ceca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Danimarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Francia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Lettonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Lussemburgo	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Paesi Bassi	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Portogallo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Portogallo	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	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Repubblica slovacca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Slovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Spagna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare
Regno Unito	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomicina	175 mg/ml	soluzione iniettabile	suini	uso intramuscolare

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti paromomicina da somministrare per via parenterale ai suini (vedere allegato I)

1. Introduzione

La paromomicina appartiene al gruppo degli antibiotici aminoglicosidi. Ha un ampio spettro di attività contro numerosi batteri Gram-positivi e Gram-negativi e agisce in maniera dipendente dalla concentrazione. Può essere somministrata per via parenterale.

È stata presentata una domanda ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, ossia una domanda generica di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura decentrata per il medicinale veterinario "Parofo 175 mg/ml soluzione iniettabile", con il Belgio in qualità di Stato membro di riferimento (BE/V/0027/003/DC). Il prodotto di riferimento è "Gabbrovet soluzione iniettabile", che è stato autorizzato in alcuni Stati membri. Il prodotto di riferimento è autorizzato in Belgio dal 1985.

Nel corso della suddetta procedura decentrata è stato osservato che esistono diverse indicazioni, posologie e tempi di attesa approvati per i medicinali veterinari contenenti paromomicina da somministrare ai suini per via parenterale nell'Unione europea (UE). Il Belgio ha pertanto ritenuto necessario deferire la questione al CVMP nell'interesse della salute degli animali e della tutela della sicurezza dei consumatori nell'Unione.

2. Discussione dei dati disponibili

Dati sull'efficacia

I medicinali veterinari oggetto del presente deferimento contengono 250 mg/ml di paromomicina solfato quale principio attivo (equivalente a 175 mg/ml di paromomicina base o a un'attività di paromomicina di 175 000 UI/ml). Le specie destinarie sono i suini e la via di somministrazione è intramuscolare.

Le indicazioni attualmente autorizzate sono aspecifiche e non sono menzionati agenti patogeni specifici, vale a dire per il trattamento di infezioni batteriche causate da agenti patogeni sensibili alla paromomicina o per infezioni batteriche delle vie respiratorie e delle vie urogenitali, mastite, enterite, ascesso, ferite, leishmaniosi canina e intervento chirurgico.

Nell'ambito di questa procedura di deferimento, uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto le seguenti indicazioni quale modifica alle indicazioni attuali:

- trattamento dell'*E. coli* coinvolta nella colibacillosi suina (diarrea neonatale, diarrea post-svezzamento, malattia dell'edema) e contro i ceppi di *Actinobacillus pleuropneumoniae* con una MIC $\leq$ 4 mg/l.

Lo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati per giustificare l'uso di "Gabbrovet soluzione iniettabile" nei suini alla dose di 14 mg di paromomicina base/kg di peso corporeo per 5 giorni consecutivi.

Il meccanismo d'azione della paromomicina è stato ben descritto, così come i meccanismi di resistenza antimicrobica alla paromomicina.

È stato condotto uno studio farmacocinetico sugli animali bersaglio alla dose raccomandata (14 mg/kg di peso corporeo di paromomicina). Il prodotto non ha mostrato alcun accumulo durante il periodo di trattamento (5 giorni). Inoltre, il prodotto era ben tollerato.

Per giustificare l'efficacia del prodotto sono stati forniti dati di suscettibilità per *E. coli* e *A. pleuropneumoniae* ed è stata eseguita un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD). La dimensione del campionamento nei ceppi bersaglio non era ottimale per distinguere tra il tipo selvatico e una popolazione con determinanti di resistenza acquisita.

Per gli antimicrobici come la paromomicina, la cui efficacia dipende dalla concentrazione, elevati livelli di concentrazione plasmatica rispetto alla MIC del patogeno (rapporto C_{max}/MIC , noto anche come quoziente inibitorio o QI) sono uno dei principali fattori determinanti dell'efficacia clinica; per ottenere l'efficacia ottimale è consigliato un rapporto $C_{max}/MIC > 8-10$.

Nel caso dell'*E. coli*, l'analisi PK/PD era favorevole solo per ceppi con MIC pari o inferiori a 4,44 µg/ml. Di conseguenza, si potrebbe prevedere che il medicinale veterinario sia efficace contro l'*E. coli*, come dimostrato dai risultati della sensibilità di uno studio recente, in cui il 76% dei ceppi sarebbe sensibile. Questo risultato, tuttavia, è suscettibile di sovrastimare l'efficacia della paromomicina alla dose raccomandata in quanto non è stato determinato il legame percentuale della paromomicina alle proteine plasmatiche, che ridurrebbe la porzione di paromomicina nel plasma in grado di agire contro l'*E. coli*.

Inoltre, questo modello vale solo per ceppi bersaglio nel plasma o in siti tissutali con distribuzione equivalente di paromomicina; non può essere attesa alcuna prevedibilità nei confronti dell'agente patogeno presente in altri tessuti.

Per di più, non sono stati resi disponibili né studi di determinazione della dose, né studi di conferma della dose per avvalorare i risultati dell'analisi PK/PD e non sono state messe a disposizione prove sul campo.

Infine, il modello PK/PD non consente di giustificare la durata del trattamento.

Pertanto, non è accettabile l'indicazione contro la colibacillosi basata su un successo sovrastimato ricavato da una modellizzazione teorica, contro l'*E. coli* rigorosamente localizzato nel plasma, per una durata di trattamento ingiustificata e non confermata da dati clinici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre ritenuto che il medicinale veterinario potrebbe essere utilizzato per trattare la sindrome mastite metrite agalassia (MMA) associata ad *E. coli*, ma ha riconosciuto che sono necessari ulteriori dati per valutare il corretto regime di dosaggio negli animali adulti. Tuttavia, non esistono dati preclinici e clinici a sostegno dell'indicazione per il trattamento della sindrome MMA nelle scrofe.

Per quanto riguarda la *A. pleuropneumoniae*, l'analisi PK/PD basata sul quoziente inibitorio ($C_{max}/MIC > 8$ a 10) indica che solo il 10% della popolazione batterica bersaglio sarebbe sensibile alla paromomicina somministrata alla posologia raccomandata. Questo già scarso risultato è altresì suscettibile di sovrastimare l'efficacia della paromomicina alla dose raccomandata in quanto non è stato determinato il legame percentuale della paromomicina alle proteine plasmatiche, che ridurrebbe la porzione di paromomicina nel plasma in grado di agire contro l'*A. pleuropneumoniae*. Inoltre, la durata del trattamento non è stata giustificata e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha fornito dati clinici che giustifichino la dose raccomandata.

In conclusione, il CVMP ha ritenuto che l'efficacia di questi medicinali veterinari non sia stata suffragata per alcuna indicazione e posologia.

In mancanza di dati adeguati a sostegno delle indicazioni e della posologia, vi è il rischio che la somministrazione del prodotto alla dose e alla durata del trattamento attualmente raccomandate sia inefficace e comporti potenzialmente una sofferenza inutile negli animali trattati. Inoltre, la somministrazione del prodotto a una dose inadeguata implica un rischio aggiuntivo di sviluppo di resistenza.

Dati sui residui

Lo studio di deplezione dei residui è stato effettuato nei suini con somministrazione intramuscolare della dose massima raccomandata di 14 mg di paromomicina/kg di peso corporeo/giorno per 5 giorni consecutivi.

Sia l'animale che le fasi analitiche dello studio erano conformi ai requisiti della buona pratica di laboratorio e alle linee guida europee. Sono stati raccolti campioni provenienti dagli animali trattati 4, 8, 12, 16, 20, 24 e 28 giorni dopo la fine del trattamento.

La quantificazione della paromomicina nei tessuti è stata effettuata con metodi analitici convalidati HPLC-MS/MS.

La valutazione statistica per stabilire il tempo di attesa è stata effettuata sulla base della nota orientativa del CVMP sull'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMA/CVMP/036/95)¹.

I tessuti più importanti per la presenza di residui di paromomicina si sono rivelati il muscolo del sito di iniezione e il rene. Il muscolo del sito di iniezione non è il tessuto più affidabile per il calcolo del tempo di attesa, in quanto è spesso caratterizzato da un'elevata variabilità dei livelli di residui, confermata anche in questo caso dal numero limitato di campioni con concentrazioni superiori al limite di quantificazione (2/4 il giorno 12).

Uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un tempo di attesa di 16 giorni basato su una regressione lineare, con il rene come tessuto limitante, e di 16 giorni con il muscolo del sito di iniezione utilizzando il metodo "alternativo", in linea con la nota orientativa del CVMP sull'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMA/CVMP/036/95).

Tuttavia, sono state rilevate alcune carenze nello studio relative alla conservazione dei campioni, alla stabilità dei residui nelle condizioni di conservazione, all'ampia gamma di recupero muscolare e all'assenza di un controllo ad anello intorno al campione essenziale del sito di iniezione asportato.

A causa delle carenze rilevate nello studio, un periodo di attesa non può essere coperto da alcun margine di sicurezza. Pertanto non è possibile prevedere in modo affidabile un tempo di attesa.

3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Introduzione

Al CVMP è stato chiesto di esaminare tutti i dati preclinici, clinici e di deplezione dei residui disponibili per i medicinali veterinari contenenti paromomicina da somministrare ai suini per via parenterale e di raccomandare indicazioni, raccomandazioni di dosaggio e tempi di attesa adeguati. Il CVMP è stato inoltre invitato a raccomandare se, alla luce degli elementi descritti nella notifica di deferimento, le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari interessati debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate.

Valutazione dei benefici

Le indicazioni attualmente autorizzate sono aspecifiche e non sono menzionati agenti patogeni specifici, vale a dire per il trattamento di infezioni batteriche causate da agenti patogeni sensibili alla paromomicina o per infezioni batteriche delle vie respiratorie e delle vie urogenitali, mastite, enterite, ascesso, ferite, leishmaniosi canina e intervento chirurgico.

Valutazione del rischio

Sebbene la sicurezza degli animali bersaglio non rientrasse nell'ambito di questo deferimento, non sono noti eventi avversi nei suini.

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

In mancanza di dati adeguati a sostegno delle indicazioni e della posologia, vi è il rischio che la somministrazione del prodotto alla dose attualmente raccomandata sia inefficace e comporti potenzialmente una sofferenza inutile negli animali trattati. Inoltre, la somministrazione del prodotto a una dose inadeguata implica un rischio aggiuntivo di sviluppo di resistenza.

Il periodo di attesa è stato determinato in animali con un peso medio di 37,2 kg (intervallo da 32 a 42,8 kg) trattati secondo la posologia raccomandata per la durata del trattamento più lunga.

I campioni dei tessuti bersaglio sono stati analizzati con il metodo HPLC abbinato al rilevamento MS/MS.

I tessuti più importanti per la presenza di residui di paromomicina si sono rivelati il muscolo del sito di iniezione e il rene.

Per il rene, è stato definito un tempo di attesa arrotondato di 16 giorni basato sulla regressione lineare, utilizzando il metodo "statistico", in linea con la nota orientativa del CVMP sull'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMA/CVMP/036/95).

Per il sito di iniezione, è stato calcolato un tempo di attesa arrotondato di 16 giorni, utilizzando il metodo "alternativo", in linea con la nota orientativa del CVMP sull'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMA/CVMP/036/95).

Tuttavia, le carenze rilevate nello studio (assenza di dati sulla stabilità della conservazione, ampi tassi di recupero nei campioni muscolari e assenza di un campione ad anello nel sito di iniezione) non possono essere coperte da alcun intervallo di sicurezza. Pertanto non è possibile prevedere in modo affidabile un tempo di attesa.

Misure di gestione o attenuazione del rischio

Poiché non sono disponibili dati adeguati a sostegno delle indicazioni, della posologia e dei tempi di attesa, il CVMP non è in grado di raccomandare indicazioni, dosaggi e tempi di attesa adeguati per i medicinali veterinari interessati.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Il comitato ritiene pertanto che, in mancanza di adeguati dati preclinici, clinici e di deplezione dei residui adeguati e poiché l'uso di questi medicinali potrebbe rappresentare un rischio potenziale per la salute umana e animale, il rapporto rischi/benefici dei medicinali veterinari interessati contenenti paromomicina da somministrare ai suini per via parenterale non sia favorevole. Di conseguenza, il comitato raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti per i medicinali veterinari interessati contenenti paromomicina da somministrare ai suini per via parenterale.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando quanto segue:

- il CVMP ha ritenuto che l'uso di medicinali veterinari contenenti paromomicina da somministrare ai suini per via parenterale non sia suffragato da dati preclinici, clinici e di deplezione dei residui e che le indicazioni, i regimi di dosaggio e i tempi di attesa attualmente raccomandati potrebbero rappresentare un rischio potenziale per la salute animale e umana;
- il CVMP è giunto alla conclusione che la valutazione del rapporto rischi/benefici dei medicinali veterinari contenenti paromomicina da somministrare ai suini per via parenterale è negativa in quanto i dati a sostegno dell'efficacia di tali medicinali veterinari per le indicazioni proposte alla dose di trattamento raccomandata sono inadeguati e tale carenza comporta un rischio di trattamento inefficace e di sviluppo di resistenza antimicrobica;

il CVMP ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari contenenti paromomicina da somministrare ai suini per via parenterale, come indicato nell'allegato I.

Le condizioni per revocare la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono definite nell'allegato III.

Allegato III

Condizioni per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti garantiscono il rispetto delle seguenti condizioni da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati:

- Fornire dati clinici adeguati a sostegno di un'indicazione contro la colibacillosi alla dose e alla durata del trattamento raccomandate. Considerando che la colibacillosi è una malattia complessa (che comprende diarrea neonatale, diarrea post-svezzamento, malattia dell'edema, setticemia, poliserositi, mastite coliforme e infezione delle vie urinarie) ed è causata da diversi tipi di *Escherichia coli* (*E. coli* enteropatogeno, *E. coli* produttore della tossina Shiga, *E. coli* enterotossigeno, ecc.), i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono definire l'indicazione clinica / le indicazioni cliniche nel modo più preciso possibile, includendo anche la sotto-categoria (età e tipo di produzione) degli animali bersaglio. Sono necessarie una giustificazione della dose e della durata del trattamento. Per ogni indicazione relativa a un tipo specifico di *Escherichia coli* sono necessari dati clinici pertinenti (compreso lo studio GCP, randomizzato, in cieco sul campo).
- Fornire dati clinici adeguati (compreso lo studio GCP, randomizzato, in cieco sul campo) a sostegno del trattamento della pleuropneumonia causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae* alla dose e durata raccomandata del trattamento. Sono necessarie una giustificazione della dose e della durata del trattamento.
- È necessario un nuovo studio sulla deplezione dei residui, indipendentemente dal cambiamento del regime di dosaggio. Il tempo di attesa deve basarsi su dati solidi e completi (fase animale e convalida del metodo analitico) conformemente alle linee guida in vigore.
- Se l'efficacia è dimostrata per un regime di dosaggio diverso da quello autorizzato al momento della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i seguenti punti devono essere riesaminati dal punto di vista della sicurezza:
 - valutazione dell'impatto ambientale;
 - effetto potenziale / effetti potenziali sulla sicurezza degli utenti;
 - effetto potenziale / effetti potenziali sulla tolleranza degli animali bersaglio.
- Fornire una valutazione del rapporto rischi/benefici che indichi che i benefici clinici di questi medicinali veterinari superano i rischi potenziali relativi alla salute degli animali e allo sviluppo di resistenza e (se del caso) i rischi ambientali e per gli utilizzatori.