

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
België	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
België	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Tsjechië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Denemarken	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Frankrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Duitsland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Griekenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Ierland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Italië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Letland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Luxemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Nederland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
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	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Slowakije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Slovenië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Spanje	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycine	175 mg/ml	oplossing voor injectie	varkens	intramusculair gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens (zie bijlage I)

1. Inleiding

Paromomycine behoort tot de groep van aminoglycoside-antibiotica. Paromomycine is werkzaam tegen een breed spectrum van grampositieve en gramnegatieve bacteriën en heeft een concentratieafhankelijk effect. Het kan langs parenterale weg worden toegediend.

Er is een aanvraag ingediend krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. een generieke aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik 'Paroform 175 mg/ml oplossing voor injectie', met België als referentiestaat (BE/V/0027/003/DC). Het referentiegeneesmiddel is 'Gabbrovet injecteerbare oplossing', dat in enkele lidstaten is goedgekeurd. Het referentiegeneesmiddel werd in 1985 goedgekeurd in België.

Tijdens de bovengenoemde gedecentraliseerde procedure werd opgemerkt dat er in de Europese Unie (EU) verschillende goedgekeurde indicaties, doseringen en wachttijden goedgekeurd zijn voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens. België was derhalve van oordeel dat de zaak in het belang van de diergezondheid en de bescherming van de veiligheid van de consument in de Unie moet worden verwezen naar het CVMP.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Gegevens over de werkzaamheid

De bij deze verwijzing betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bevatten 250 mg/ml paromomycinesulfaat als werkzame stof (overeenkomend met 175 mg/ml paromomycine-base of met een activiteit van 175.000 IE/ml paromomycine). De doeldiersoort zijn varkens en de toedieningsweg is intramusculair.

De momenteel goedgekeurde indicaties zijn specifiek en er worden geen specifieke pathogenen vermeld, d.w.z. voor de behandeling van bacteriële infecties veroorzaakt door pathogenen die gevoelig zijn voor paromomycine of voor bacteriële infecties van de luchtwegen of het urogenitale systeem, mastitis, enteritis, abces, wonden, leishmaniose bij honden en chirurgie.

In het kader van deze verwijzingsprocedure stelde een van de vergunninghouders de volgende indicaties voor, bedoeld ter wijziging van de huidige indicaties:

- behandeling van *E. coli* die een rol speelt bij colibacillose bij varkens (neonatale diarree, diarree na het spenen, oedeemziekte) en tegen *Actinobacillus pleuropneumoniae*-stammen met een MIC ≤ 4 mg/l.

Dezelfde vergunninghouder verstrekke gegevens ter rechtvaardiging van het gebruik van 'Gabbrovet injecteerbare oplossing' bij varkens in een dosis van 14 mg paromomycine-base per kg lichaamsgewicht gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Het werkingsmechanisme van paromomycine en de mechanismen van antimicrobiële resistentie tegen paromomycine zijn goed beschreven.

Er werd bij de doeldieren een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met de aanbevolen dosering (14 mg paromomycine per kg lichaamsgewicht). Er werd tijdens de behandelperiode (vijf dagen) geen ophoping van het middel waargenomen. Bovendien werd het middel goed verdragen.

Ter onderbouwing van de werkzaamheid van het middel werden gevoeligheidsgegevens ingediend voor *E. coli* en *A. pleuropneumoniae* en werd een analyse van de farmacokinetische/farmacodynamische gegevens (PK/PD) uitgevoerd. De bemonsteringsomvang bij de doelstammen was niet optimaal om een onderscheid te kunnen maken tussen een wildtypepopulatie en een populatie met verworven resistentiedeterminanten.

Voor antimicrobiële middelen als paromomycine, waarvan de werkzaamheid concentratieafhankelijk is, zijn de hoge plasmaconcentraties in verhouding tot het MIC van het pathogeen (de $C_{\max}$ /MIC-ratio, ook bekend als het remmingsquotiënt of IQ) een belangrijke bepalende factor voor de klinische werkzaamheid; om een optimale werkzaamheid te bereiken wordt een $C_{\max}$ /MIC-ratio >8-10 voorgesteld.

In het geval van *E. coli* was de PK/PD-analyse alleen gunstig voor stammen met MIC's gelijk aan of lager dan 4,44 µg/ml. Daarom zou het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik naar verwachting werkzaam zijn tegen *E. coli*, zoals blijkt uit de gevoeligheidsgegevens van een recent onderzoek waarbij 76% van de stammen gevoelig zou zijn. Op basis van dit resultaat is het echter waarschijnlijk dat de werkzaamheid van paromomycine bij de aanbevolen dosis wordt overschat, aangezien het percentage binding van paromomycine aan plasma-eiwitten niet was vastgesteld, waardoor het deel van de paromomycine in plasma dat werkzaam is tegen *E. coli*, zou afnemen.

Bovendien geldt dit model alleen voor doelstammen in plasma of weefselplaatsen met een gelijkwaardige distributie van paromomycine en kan er geen voorspelbaarheid tegen het pathogeen worden verwacht in andere weefsels.

Verder werden geen dosisbepalings- of dosisbevestigingsonderzoeken beschikbaar gesteld om de resultaten van de PK/PD-analyse te bevestigen en werd geen veldonderzoek beschikbaar gesteld.

Tot slot is het op basis van het PK/PD-model niet mogelijk de duur van de behandeling te rechtvaardigen.

Daarom is de indicatie tegen colibacillose op basis van een overschat succes afkomstig van een theoretische modellering, tegen *E. coli* die zich uitsluitend in het plasma bevindt, voor een ongerechtvaardigde behandelingsduur en niet bevestigd door klinische gegevens, niet aanvaardbaar.

De vergunninghouder was ook van mening dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kon worden gebruikt voor de behandeling van mastitis-metritis-agalactia-syndroom (MMA-syndroom), dat in verband wordt gebracht met *E. coli*, maar erkende dat verdere gegevens nodig zijn om het juiste doseringsschema bij volwassen dieren te beoordelen. Er zijn echter geen preklinische en klinische gegevens ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van MMA bij zeugen.

Met betrekking tot *A. pleuropneumoniae* blijkt uit de PK/PD-analyse op basis van het remmingsquotiënt ($C_{\max}$ /MIC >8-10) dat slechts 10% van de bacteriële doelpopulatie gevoelig zou zijn voor paromomycine wanneer dit wordt toegediend in de aanbevolen dosering. Op basis van dit toch al slechte resultaat is het echter waarschijnlijk dat de werkzaamheid van paromomycine bij de aanbevolen dosis wordt overschat, aangezien het percentage binding van paromomycine aan plasma-eiwitten niet was vastgesteld, waardoor het deel van de paromomycine in plasma dat werkzaam is tegen *A. pleuropneumoniae*, zou afnemen. Bovendien is de duur van de behandeling niet gerechtvaardigd en zijn er door de vergunninghouder geen klinische gegevens verstrekt om de aanbevolen dosering te rechtvaardigen.

Tot slot was het CVMP van oordeel dat de werkzaamheid van deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor geen enkele indicatie en dosering werd ondersteund.

Bij gebrek aan toereikende gegevens ter ondersteuning van de indicaties en de dosering bestaat het risico dat toediening van het middel in de momenteel aanbevolen dosering en met de huidige behandelingsduur tot een ineffectieve behandeling en mogelijk onnodig lijden van de behandelde dieren zal leiden. Bovendien levert toediening van het middel in een ongepaste dosis een bijkomend risico op de ontwikkeling van resistentie op.

Gegevens over residuen

Het residudepletie-onderzoek werd uitgevoerd bij varkens die de maximaal aanbevolen dosis van 14 mg paromomycine per kg lichaamsgewicht per dag gedurende vijf opeenvolgende dagen intramusculair kregen toegediend.

Zowel de dier- als de analysefasen van het onderzoek voldeden aan de GLP-eisen en Europese richtsnoeren. 4, 8, 12, 16, 20, 24 en 28 dagen na het einde van de behandeling werden monsters van behandelde dieren genomen.

De kwantificering van paromomycine in weefsels werd uitgevoerd door gevalideerde HPLC-MS/MS-analysemethoden.

De statistische beoordeling om de wachttijd vast te stellen werd uitgevoerd in overeenstemming met het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95)¹.

Spierweefsel op de injectieplaats en nierweefsel waren de meest relevante weefsels voor het meten van de aanwezigheid van paromomycine-residuen. Spierweefsel op de injectieplaats is niet het meest betrouwbare weefsel voor de berekening van de wachttijd, aangezien het vaak wordt gekenmerkt door een hoge variabiliteit van het residugehalte, wat in dit geval ook wordt bevestigd door het beperkte aantal monsters met een concentratie boven de kwantificeringslimiet (2/4 op dag 12).

Een van de vergunninghouders stelde een wachttijd voor van 16 dagen op basis van lineaire regressie met nierweefsel als het beperkende weefsel en 16 dagen op basis van spierweefsel van de injectieplaats met behulp van de 'alternatieve' methode, in overeenstemming met het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95).

Er werd echter een aantal tekortkomingen in het onderzoek waargenomen met betrekking tot de opslag van de monsters, de stabiliteit van de residuen tijdens bewaring, de sterk variërende concentraties die in het spierweefsel werden aangetroffen en het ontbreken van controle van het weefsel rond het op de injectieplaats genomen kernmonster.

Vanwege de in het onderzoek waargenomen tekortkomingen is het niet mogelijk een veiligheidsmarge voor een wachttijd vast te stellen. Derhalve kan geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de wachttijd.

3. Beoordeling van voordelen en risico's

Inleiding

Het CVMP werd verzocht alle beschikbare preklinische, klinische en residudepletiegegevens voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens, te beoordelen en passende indicaties, doseringsaanbevelingen en wachttijden aan te bevelen. Het CVMP werd ook gevraagd om, rekening houdend met de in de verwijzingskennisgeving beschreven elementen, een aanbeveling te doen over de vraag of de handelsvergunningen voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Beoordeling van de voordelen

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

De momenteel goedgekeurde indicaties zijn specifiek en er worden geen specifieke pathogenen vermeld, d.w.z. voor de behandeling van bacteriële infecties veroorzaakt door pathogenen die gevoelig zijn voor paromomycine of voor bacteriële infecties van de luchtwegen of het urogenitale systeem, mastitis, enteritis, abces, wonden, leishmaniose bij honden en chirurgie.

Risicobeoordeling

Hoewel de doeldiergeveiligheid niet onder de reikwijdte van deze verwijzing viel, zijn er geen bekende bijwerkingen bij varkens.

Bij gebrek aan toereikende gegevens ter ondersteuning van de indicaties en de dosering bestaat het risico dat toediening van het middel in de momenteel aanbevolen dosering tot een ineffectieve behandeling en mogelijk onnodig lijden van de behandelde dieren zal leiden. Bovendien levert toediening van het middel in een ongepaste dosis een bijkomend risico op de ontwikkeling van resistentie op.

De wachttijd werd vastgesteld bij dieren met een gemiddeld gewicht van 37,2 kg (tussen 32 en 42,8 kg), die werden behandeld volgens de aanbevolen dosering bij de langste behandelingsduur.

Monsters van de doelweefsels werden geanalyseerd met behulp van de HPLC-methode in combinatie met MS/MS-detectie.

Spierweefsel op de injectieplaats en nierweefsel waren de meest relevante weefsels voor het meten van de aanwezigheid van paromomycine-residuen.

Voor nierweefsel werd een op 16 dagen afgeronde wachttijd bepaald op basis van lineaire regressie met behulp van de 'statistische' methode, in overeenstemming met het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95).

Voor de injectieplaats werd een op 16 dagen afgeronde wachttijd berekend met behulp van de 'alternatieve' methode, in overeenstemming met het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95).

De in het onderzoek waargenomen tekortkomingen (het ontbreken van gegevens over de stabiliteit van de opslag, de sterk variërende concentraties die in de spiermonsters werden aangetroffen en het ontbreken van controle van het weefsel rond de op de injectieplaats genomen monsters) kunnen echter niet worden gecompenseerd door een veiligheidsmarge. Derhalve kan geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de wachttijd.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

Aangezien er geen toereikende gegevens beschikbaar zijn ter ondersteuning van indicaties, dosering en wachttijden, kan het CVMP geen aanbevelingen doen voor passende indicaties, dosering en wachttijden voor de betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Daarom is het Comité van mening dat bij gebrek aan toereikende preklinische, klinische en residudepletiegegevens en omdat het gebruik van deze geneesmiddelen een potentieel risico kan vormen voor de gezondheid van mens en dier, de baten-risicoverhouding voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens, niet gunstig is. Daarom adviseert het Comité de schorsing van de bestaande handelsvergunningen voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende hetgeen volgt:

- het CVMP was van oordeel dat het gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens, niet wordt ondersteund door de preklinische, klinische en residudepletiegegevens en dat de momenteel aanbevolen indicaties, doseringsschema's en wachttijd een potentieel risico voor de gezondheid van mens en dier kunnen vormen;
- het CVMP concludeerde dat de baten-risicobeoordeling voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens, negatief is omdat er onvoldoende gegevens waren om de werkzaamheid van deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor de voorgestelde indicaties bij de aanbevolen behandelingsdosis te ondersteunen, en dat deze tekortkoming een risico vormt op een ineffectieve behandeling en de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie;

deed het CVMP de aanbeveling tot schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die paromomycine bevatten voor parenterale toediening aan varkens zoals genoemd in bijlage I.

De voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen worden uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

Voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde instanties zullen erop toezien dat de betrokken houders van de vergunning voor het in de handel brengen voldoen aan de volgende voorwaarden:

- verstrekking van toereikende klinische gegevens ter ondersteuning van een indicatie tegen colibacillose bij de aanbevolen dosering en behandelingsduur. Aangezien colibacillose een ziektecomplex is (waaronder begrepen neonatale diarree, diarree na het spenen, oedeemziekte, septikemie, polyserositis, coliforme mastitis en urineweginfectie) en veroorzaakt wordt door verschillende soorten *Escherichia coli* (enteropathogene *E. coli*, shigatoxine-producerende *E. coli*, enterotoxigene *E. coli*, enz.), moeten de houders van de vergunning voor het in de handel brengen de klinische indicatie(s) zo nauwkeurig mogelijk omschrijven door ook de subcategorie (leeftijd en productietype) van de doeldieren op te nemen. De dosis en de behandelingsduur dienen te worden onderbouwd. Voor elke claim met betrekking tot een specifieke soort *Escherichia coli* zijn relevante klinische gegevens vereist (waaronder GCP-conform, gerandomiseerd, geblindeerd veldonderzoek);
- verstrekking van toereikende klinische gegevens (waaronder GCP-conform, gerandomiseerd, geblindeerd veldonderzoek) ter ondersteuning van de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* bij de aanbevolen dosering en behandelingsduur. De dosis en de behandelingsduur dienen te worden onderbouwd;
- er moet een nieuw residudepletie-onderzoek worden uitgevoerd, ongeacht of het doseringsschema is gewijzigd of niet. De wachttijd moet gebaseerd zijn op robuuste en volledige gegevens (dierfase en validatie van de analysemethode) overeenkomstig de geldende richtsnoeren;
- indien de werkzaamheid ten tijde van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen wordt aangetoond voor een ander doseringsschema dan het goedgekeurde doseringsschema, moeten vanuit het oogpunt van veiligheid de volgende punten worden beoordeeld:
 - milieueffectbeoordeling;
 - mogelijke gevolg(en) voor de veiligheid van de gebruiker;
 - mogelijke gevolgen voor de tolerantie van de doeldieren;
- verstrekking van een baten-risicobeoordeling waarin wordt uiteengezet dat de klinische voordelen van deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik opwegen tegen potentiële risico's in verband met de diergezondheid en de ontwikkeling van resistentie en (indien van toepassing) risico's voor het milieu en de gebruiker.