

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bélgica	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Estónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
França	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Grécia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Letónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
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	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Eslováquia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslovénia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomicina	175 mg/ml	solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contenham paromomicina a administrar por via parentérica em suínos (ver anexo I)

1. Introdução

A paromomicina pertence ao grupo de antibióticos aminoglicósidos. A paromomicina tem uma vasta atividade no espectro contra inúmeras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e atua de forma dependente da concentração. Pode ser administrada por via parentérica.

Foi apresentado um pedido nos termos do artigo 13.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE, ou seja, um pedido genérico de Autorização de Introdução no Mercado no âmbito do procedimento descentralizado de medicamento veterinário para o «Parofor 175 mg/ml solução injetável», com a Bélgica como Estado-Membro de referência (BE/V/0027/003/DC). O produto de referência é «Gabrovet solução injetável», que foi autorizado em alguns Estados-Membros. O produto de referência é autorizado na Bélgica desde 1985.

Durante o procedimento descentralizado acima referido, verificou-se que existem diferentes indicações aprovadas, posologia e intervalos de segurança para os medicamentos veterinários que contêm paromomicina que serão administrados por via parentérica a suínos em toda a União Europeia (UE). Por conseguinte, a Bélgica considerou que é necessário submeter a questão ao CVMP no interesse da saúde animal e da proteção da segurança dos consumidores na União.

2. Análise dos dados disponíveis

Dados de eficácia

Os medicamentos veterinários envolvidos neste procedimento de consulta contêm 250 mg/ml de sulfato de paromicina como substância ativa (equivalente a 175 mg/ml de base de paromomicina ou a uma atividade de paromomicina de 175 000 UI/ml). As espécies-alvo são suínos e a via de administração é intramuscular.

As indicações atualmente autorizadas não são específicas nem são mencionados agentes patogénicos específicos, ou seja, para o tratamento de infeções bacterianas causadas por agentes patogénicos suscetíveis à paromomicina ou para infeções bacterianas das vias respiratórias, do trato urogenital, mastite, enterite, abscessos, feridas, leishmaniose canina e cirurgia.

No âmbito deste procedimento de consulta, um dos titulares de Autorizações de Introdução no Mercado propôs as seguintes indicações como alteração às indicações atuais:

- Tratamento de *E. coli* envolvida na colibacilose suína (diarreia neonatal, diarreia pós-desmame, doença de edema) e contra as estirpes de *Actinobacillus pleuropneumoniae* com uma MIC $\leq$ 4 mg/l.

O mesmo titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu dados para justificar a utilização de «Gabrovet solução injetável» em suínos com uma dose de base de paromomicina de 14 mg/kg de peso corporal durante 5 dias consecutivos.

O mecanismo de ação da paromomicina foi bem descrito, bem como os mecanismos de resistência antimicrobiana à paromomicina.

Foi efetuado um estudo farmacocinético em animais-alvo com a dose recomendada (14 mg/kg de peso corporal de paromomicina). O produto não revelou acumulação durante o período de tratamento (5 dias). Além disso, o produto foi bem tolerado.

Para justificar a eficácia do produto, foram fornecidos dados de suscetibilidade para a *E. coli* e *A. pleuropneumoniae* e foi efetuada uma análise farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD). A dimensão da amostragem nas estirpes-alvo não foi a melhor para fazer a distinção entre o tipo selvagem e uma população com fatores determinantes de resistência adquiridos.

Para os agentes antimicrobianos como paromomicina, cuja eficácia é dependente da concentração, níveis elevados de concentração no plasma comparativamente com a MIC do agente patogénico (razão C_{max}/MIC , também conhecido como o quociente inibidor ou IQ), são um fator determinante da eficácia clínica; é sugerida uma razão $C_{max}/MIC > 8-10$ para otimizar a eficácia.

No caso da *E. coli*, a análise PK/PD só foi favorável para estirpes com MIC iguais ou inferiores a 4,44 µg/ml. Por conseguinte, pode esperar-se que o medicamento veterinário seja eficaz contra *E. coli*, tal como demonstrado pelos resultados de sensibilidade de um estudo recente, em que 76 % das estirpes seriam sensíveis. Este resultado pode, contudo, sobrestimar a eficácia da paromomicina na dose recomendada, uma vez que a percentagem de ligação da paromomicina a proteínas plasmáticas não foi determinada, o que reduziria a parte da paromomicina no plasma capaz de atuar contra a *E. coli*.

Além disso, este modelo é válido apenas para as estirpes-alvo em plasma ou locais de tecidos com distribuição equivalente de paromomicina, não se podendo antecipar a previsibilidade do mesmo contra o agente patogénico localizado noutros tecidos.

Além disso, nem a determinação da dose, nem os estudos de confirmação da dose foram disponibilizados para confirmar os resultados da análise PK/PD e não foi disponibilizado nenhum ensaio no terreno.

Por último, o modelo PK/PD não permite justificar a duração do tratamento.

Por conseguinte, não é aceitável a indicação contra a colibacilose baseada num sucesso sobrestimado de uma modelização teórica, contra *E. coli* estritamente localizada no plasma, para uma duração injustificada do tratamento e não confirmada por dados clínicos.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado considerou igualmente que o medicamento veterinário podia ser utilizado no tratamento da síndrome da mastite-metrite-agalactia (MMA) associada à *E. coli*, mas reconheceu que são necessários mais dados para avaliar o regime de doses corretas em animais adultos. No entanto, não existem dados pré-clínicos e clínicos que apoiem a indicação para o tratamento de MMA em porcas.

No que se refere ao *A. pleuropneumoniae*, a análise PK/PD com base no quociente inibidor ($C_{max}/MIC > 8$ a 10) mostra que apenas 10% da população bacteriana visada seria sensível à paromomicina administrada na posologia recomendada. Este resultado já de si fraco é, além disso, suscetível de sobrestimar a eficácia da paromomicina na dose recomendada, uma vez que a percentagem de ligação da paromomicina a proteínas plasmáticas não foi determinada, o que reduziria a parte da paromomicina no plasma capaz de atuar contra *A. pleuropneumoniae*. Além disso, a duração do tratamento não foi justificada e não foram fornecidos quaisquer dados clínicos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para justificar a dose recomendada.

Em conclusão, o CVMP considerou que a eficácia destes medicamentos veterinários não foi apoiada para qualquer indicação e posologia.

Na ausência de dados adequados para apoiar as indicações e a posologia, existe o risco de a administração de produtos na dose e duração do tratamento atualmente recomendadas conduzir a um tratamento ineficaz e a um potencial sofrimento desnecessário nos animais tratados. Além disso, a administração de produtos numa dose inadequada representa um risco acrescido de desenvolvimento de resistência.

Dados relativos aos resíduos

O estudo de depleção de resíduos foi realizado em suínos com a administração intramuscular da dose máxima recomendada de 14 mg de paromomicina/kg de peso corporal durante 5 dias consecutivos.

Tanto as fases animal como analítica do estudo estavam em conformidade com os requisitos de BPL e com as orientações europeias. As amostras dos animais tratados foram colhidas 4, 8, 12, 16, 20, 24 e 28 dias após o final do tratamento.

A quantificação da paromomicina em tecidos foi efetuada por métodos analíticos HPLC-MS/MS validados.

A avaliação estatística para determinar o intervalo de segurança foi efetuada na sequência da nota de orientação do CVMP sobre a abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMEA/CVMP/036/95)¹.

Os tecidos mais relevantes para a presença de resíduos de paromomicina foram o músculo no local de injeção e os rins. O músculo no local de injeção não é o tecido mais fiável para o cálculo do intervalo de segurança, uma vez que é frequentemente caracterizado por uma elevada variabilidade dos níveis de resíduos, confirmada também neste caso pelo número limitado de amostras com concentrações acima do limite de quantificação (2/4 no dia 12).

Um dos titulares de Autorizações de Introdução no Mercado propôs um intervalo de segurança de 16 dias com base numa regressão linear com os rins, como tecido limitador, e 16 dias com o músculo do local da injeção, utilizando o método «alternativo», em conformidade com a nota de orientação do CVMP sobre a abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMEA/CVMP/036/95).

No entanto, foram detetadas várias deficiências no estudo relacionadas com o armazenamento das amostras, a estabilidade dos resíduos em condições de armazenamento, a vasta gama de recuperação no músculo e a ausência de um controlo em forma de anel em torno da amostra do núcleo da injeção excisada.

Devido às deficiências assinaladas no estudo, um intervalo de segurança não pode ser coberto por qualquer margem de segurança. Por conseguinte, não é possível estimar de forma fiável um intervalo de segurança.

3. Avaliação da relação benefício-risco

Introdução

Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados pré-clínicos, clínicos e de depleção de resíduos disponíveis para medicamentos veterinários contendo paromomicina a serem administrados por via parentérica em suínos e recomendasse indicações apropriadas, dosagem e intervalos de segurança adequados. Foi também solicitado ao CVMP que recomendasse se, tendo em conta os elementos descritos na notificação de consulta, as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos veterinários em causa devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Avaliação dos benefícios

As indicações atualmente autorizadas não são específicas nem são mencionados agentes patogénicos específicos, ou seja, para o tratamento de infeções bacterianas causadas por agentes patogénicos suscetíveis à paromomicina ou para infeções bacterianas das vias respiratórias, do trato urogenital, mastite, enterite, abscessos, feridas, leishmaniose canina e cirurgia.

Avaliação dos riscos

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

Embora a segurança dos animais-alvo não tenha sido incluída no âmbito deste procedimento de consulta, não existem acontecimentos adversos conhecidos em suínos.

Na ausência de dados adequados para apoiar as indicações e a posologia, existe o risco de a administração do produto na dose atualmente recomendada conduzir a um tratamento ineficaz e a um potencial sofrimento desnecessário nos animais tratados. Além disso, a administração de produtos numa dose inadequada representa um risco acrescido de desenvolvimento de resistência.

O intervalo de segurança foi determinado em animais com um peso médio de 37,2 kg (intervalo de 32 a 42,8 kg) tratados de acordo com a posologia recomendada durante o período de tratamento mais longo.

As amostras dos tecidos-alvo foram analisadas por método HPLC, em conjunto com a deteção EM/EM.

Os tecidos mais relevantes para a presença de resíduos de paromomicina foram o músculo no local de injeção e os rins.

No caso dos rins, foi determinado um intervalo de segurança arredondado para 16 dias com base em regressão linear utilizando o método «estatístico», em conformidade com a nota de orientação do CVMP sobre a abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMA/CVMP/036/95).

No caso do local de injeção, foi calculado um intervalo de segurança de 16 dias utilizando o método «alternativo», em conformidade com a nota de orientação do CVMP sobre a abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMA/CVMP/036/95).

No entanto, as deficiências detetadas no estudo (ausência de dados sobre a estabilidade durante a armazenagem, as amplas taxas de recuperação em amostras musculares e a ausência de uma amostra de anel na amostragem do local da injeção) não podem ser abrangidas por qualquer intervalo de segurança. Por conseguinte, não é possível estimar de forma fiável um intervalo de segurança.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

Uma vez que não estão disponíveis dados adequados que apoiem as indicações, a posologia e os intervalos de segurança, o CVMP não pode recomendar quaisquer indicações, posologia e intervalos de segurança adequados para os medicamentos veterinários em causa.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Por conseguinte, o Comité considera que, na ausência de dados pré-clínicos, clínicos e de depleção de resíduos, e porque a utilização destes medicamentos poderia representar um risco potencial para a saúde humana e animal, a relação benefício-risco dos medicamentos veterinários em causa que contêm paromomicina para administração parentérica em suínos não é favorável. Por conseguinte, o Comité recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado existentes para os medicamentos veterinários em causa que contêm paromomicina a serem administrados por via parentérica em suínos.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- o CVMP considerou que a utilização de medicamentos veterinários que contêm paromomicina para administração por via parentérica em suínos não é apoiada por dados pré-clínicos, clínicos e de depleção de resíduos e as indicações, regimes posológicos e intervalos de segurança recomendados atualmente podem constituir um risco potencial para a saúde humana e animal;

- o CVMP concluiu que a avaliação da relação benefício-risco para os medicamentos veterinários que contêm paromomicina a serem administrados por via parentérica em suínos é negativa devido ao facto de existirem dados inadequados para apoiar a eficácia destes medicamentos veterinários para as indicações propostas na dose de tratamento recomendada e de que esta deficiência representa um risco em termos de ineficácia do tratamento e de desenvolvimento de resistência antimicrobiana;

o CVMP recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos veterinários que contenham paromomicina a serem administrados por via parentérica em suínos, tal como referido no Anexo I.

As condições para levantar a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado constam do Anexo III.

Anexo III

Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes asseguram que os titulares de Autorizações de Introdução no Mercado cumpram as seguintes condições:

- Fornecer dados clínicos adequados em apoio de uma indicação contra a colibacilose na dose e duração do tratamento recomendadas. Considerando que a colibacilose é um complexo de doenças (incluindo diarreia neonatal, diarreia pós-desmame, doença de edema, septicemia, poliserosite, mamite coliforme e infecção do trato urinário) e é causada por diferentes tipos de *Escherichia coli* (*E. coli* enteropatogénica, *E. coli* produtora de toxina Shiga, *E. coli* enterotoxigénica, etc.) , os titulares de Autorizações de Introdução no Mercado devem definir a(s) indicação(ões) clínica(s) o mais exatamente possível, incluindo também a subcategoria (idade e tipo de produção) dos animais-alvo. É necessário justificar a dose e a duração do tratamento. São necessários dados clínicos relevantes (incluindo estudos realizados de acordo com as BPC, aleatorizados e com ocultação) para cada alegação relacionada com um tipo específico de *Escherichia coli*.
- Fornecer dados clínicos adequados (incluindo estudos no terreno realizados de acordo com as BPC, aleatorizados e com ocultação) para apoiar o tratamento da pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* na dose e com a duração de tratamento recomendadas. É necessário justificar a dose e a duração do tratamento.
- É necessário um novo estudo de depleção de resíduos, independentemente de o regime de dosagem ter mudado ou não. O intervalo de segurança deve basear-se em dados sólidos e completos (fase animal e validação do método analítico) em conformidade com as orientações em vigor.
- Se a eficácia for demonstrada para um regime posológico diferente em comparação com a posologia autorizada no momento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado, os seguintes pontos devem ser revistos do ponto de vista da segurança:
 - Avaliação do impacto ambiental;
 - Efeito(s) potencial(ais) sobre a segurança do utilizador;
 - Efeitos potenciais sobre a tolerância do animal-alvo.
- Fornecer uma avaliação da relação benefício-risco, indicando que os benefícios clínicos destes medicamentos veterinários são superiores aos potenciais riscos relacionados com a saúde animal, o desenvolvimento de resistência e (se aplicável) riscos ambientais e para o utilizador.