

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Belgia	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Republica Cehă	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Danemarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Franța	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofofor	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Letonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Luxemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Țările de Jos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Portugalia	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	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Republica Slovacă	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Slovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Spania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară
Regatul Unit	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomicină	175 mg/ml	soluție injectabilă	porci	utilizare intramusculară

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice a medicamentelor de uz veterinar care conțin paromomicină pentru administrare parenterală la porci (vezi Anexa I)

1. Introducere

Paromomicina face parte din clasa de antibiotice aminoglicozidice. Paromomicina are un spectru larg de activitate împotriva unui număr mare de bacterii gram-pozitive și gram-negative, acțiunea sa fiind dependentă de concentrație. Poate fi administrată pe cale parenterală.

A fost depusă o cerere în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere de autorizare de punere pe piață a unui medicament generic prin procedura descentralizată, pentru medicamentul de uz veterinar „Parofor 175 mg/ml soluție injectabilă”, statul membru de referință fiind Belgia (BE/V/0027/003/DC). Medicamentul de referință este „Gabbrovet soluție injectabilă”, care este autorizat în câteva state membre. Medicamentul de referință este autorizat în Belgia din 1985.

În cursul procedurii descentralizate menționate anterior, s-a constatat că există diferite indicații aprobate, posologie și perioade de așteptare pentru medicamentele de uz veterinar care conțin paromomicină administrată parenteral la porcii din Uniunea Europeană (UE). Prin urmare, Belgia a considerat că este necesar să sesizeze CVMP în interesul sănătății animalelor și al protejării siguranței consumatorilor din Uniune.

2. Discutarea datelor disponibile

Date privind eficacitatea

Medicamentele de uz veterinar vizate de această sesizare conțin 250 mg/ml sulfat de paromomicină ca substanță activă (echivalentul a 175 mg/ml paromomicină bază sau 175 000 UI/ml activitate a paromomicinei). Specia țintă este porcul, iar calea de administrare este intramusculară.

Indicațiile autorizate în prezent sunt nespecifice și nu sunt menționați agenți patogeni specifici, ci se menționează tratamentul infecțiilor bacteriene cauzate de agenți patogeni susceptibili la paromomicină sau infecțiile bacteriene ale căilor respiratorii, ale tractului uro-genital, mastita, enterita, abcesele, rănilor, leishmanioza canină și intervențiile chirurgicale.

În cadrul acestei proceduri de sesizare, unul dintre deținătorii autorizației de punere pe piață a propus următoarele indicații ca modificare a indicațiilor actuale:

- Tratatamentul *E. coli* implicată în colibaciloza porcină (diaree neonatală, diaree post-întărcare, boală edemelor) și împotriva tulpinilor de *Actinobacillus pleuropneumoniae* cu CMI ≤ 4 mg/l.

Același deținător al autorizației de punere pe piață a prezentat date menite să justifice utilizarea „Gabbrovet soluție injectabilă” la porci la o doză de paromomicină bază de 14 mg/kg greutate corporală timp de 5 zile consecutive.

Mecanismul de acțiune pentru paromomicină a fost bine descris, la fel și mecanismele rezistenței antimicrobiene la paromomicină.

Un studiu farmacocinetic a fost efectuat la animale țintă la doza recomandată (14 mg/kg greutate corporală de paromomicină). Medicamentul nu a prezentat acumulare în timpul perioadei de tratament (5 zile). În plus, medicamentul a fost bine tolerat.

Pentru a justifica eficacitatea medicamentului, au fost prezentate date privind susceptibilitatea pentru *E. coli* și *A. pleuropneumoniae* și a fost efectuată o analiză farmacocinetică/farmacodinamică. Mărimea

eșantionului folosit pentru tulpinile țintă nu a fost optimă pentru a putea face distincția între tipul sălbatic și o populație cu determinanți ai rezistenței dobândite.

Pentru agenții antimicrobieni precum paromomicina, a cărei eficacitate este dependentă de concentrație, nivelurile mari ale concentrației plasmatice corespunzătoare concentrației minime inhibitorii a agentului patogen (raportul C_{max}/CMI , numit și coeficient de inhibiție sau IQ) reprezintă un determinant major al eficacității clinice; pentru a se obține eficacitatea optimă se sugerează un raport $C_{max}/CMI > 8-10$.

În cazul *E. coli*, analiza farmacocinetică/farmacodinamică a fost favorabilă doar pentru tulpinile cu CMI mai mic sau egal cu 4,44 μg/ml. Prin urmare, ar fi de așteptat ca medicamentul de uz veterinar să fie eficace împotriva *E. coli*, după cum se arată în rezultatele unui studiu recent, unde 76 % din tulpini ar fi sensibile. Acest rezultat este însă de natură să supraestimeze eficacitatea paromomicinei la doza recomandată, întrucât nu a fost determinat procentul de legare a paromomicinei de proteinele plasmatice, care ar reduce cantitatea de paromomicină din plasmă capabilă să acționeze împotriva *E. coli*.

În plus, acest model este valabil numai pentru tulpinile țintă din plasmă sau centre de țesuturi cu distribuție de paromomicină echivalentă, nu se poate preconiza nicio previzibilitate în ceea ce privește agentul patogen situat în alte țesuturi.

În plus, nici administrarea dozei, nici studiile de confirmare a dozei nu au fost puse la dispoziție pentru a confirma rezultatele analizei PK/DP și nu a fost pus la dispoziție niciun studiu de teren.

În cele din urmă, modelul PK/PD nu permite justificarea duratei tratamentului.

Prin urmare, indicația împotriva colibacilozei bazate pe un succes supraevaluat pornind de la o modelare teoretică, împotriva *E. coli* strict situată în plasmă, pentru o durată nejustificată a tratamentului și nu este confirmată de date clinice, nu este acceptabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat că medicamentul de uz veterinar ar putea fi utilizat și pentru tratarea sindromului mastită-metrită-agalactie (MMA) asociat cu *E. coli*, dar a recunoscut că sunt necesare date suplimentare pentru a evalua regimul corect de administrare a dozei la animalele adulte. Nu există însă date preclinice sau clinice care să sprijine indicația pentru tratamentul MMA la scroafe.

În ceea ce privește *A. pleuropneumoniae*, analiza farmacocinetică/farmacodinamică bazată pe coeficientul de inhibiție ($C_{max}/CMI > 8-10$) arată că numai 10 % din populația de bacterii țintă ar fi sensibilă la paromomicina administrată în doza recomandată. Acest rezultat, deja slab, prezintă în plus riscul de supraestimare a eficacității paromomicinei în doza recomandată, întrucât nu a fost determinat procentul de legare a paromomicinei de proteinele plasmatice, care ar reduce cantitatea de paromomicină din plasmă capabilă să acționeze împotriva *A. pleuropneumoniae*. În plus, nu a fost justificată durata tratamentului și deținătorul autorizației de punere pe piață nu a prezentat date clinice care să justifice doza recomandată.

În concluzie, CVMP a considerat că eficacitatea acestor medicamente de uz veterinar nu a fost sprijinită pentru nicio indicație și posologie.

În lipsă de date adecvate pentru a susține indicațiile și posologia, există riscul ca administrarea produselor la doza recomandată în prezent și durata tratamentului să ducă la un tratament ineficace și la o eventuală suferință inutilă a animalelor tratate. În plus, administrarea de produse la o doză necorespunzătoare prezintă un risc suplimentar de dezvoltare a rezistenței.

Date privind reziduurile

Studiul privind depleția reziduurilor a fost efectuat la porci cu administrare intramusculară a dozei maxime recomandate de paromomicină 14 mg/kg greutate corporală/zi timp de 5 zile consecutive.

Atât faza de testare pe animale, cât și faza analitică a studiului au fost conforme cu cerințele BPL și cu ghidurile europene. Probele prelevate de la animalele tratate au fost prelevate la 4, 8, 12, 16, 20, 24 și 28 de zile de la încheierea tratamentului.

Cuantificarea paromomicinei în țesuturi a fost efectuată prin metode analitice HPLC-MS/MS validate.

Evaluarea statistică pentru stabilirea perioadei de așteptare a fost efectuată în urma notei CVMP pentru orientări privind abordarea armonizării perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95)¹.

Țesuturile cele mai relevante pentru prezența reziduurilor de paromomicină au fost mușchiul la locul injectiei și rinichii. Locul injectării nu este țesutul cel mai fiabil pentru calcularea timpului de așteptare deoarece se caracterizează adesea printr-o variabilitate mare a nivelurilor reziduurilor, confirmată și în acest caz de numărul limitat de probe cu concentrații peste limita de cuantificare (2/4 în ziua 12).

Unul dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a propus o perioadă de așteptare de 16 zile pe baza regresiei liniare, cu rinichii ca țesut limitativ, și de 16 de zile pe baza utilizării metodei „alternative” pe mușchiul de la locul de injectare, în conformitate cu Nota explicativă la ghidul CVMP privind strategia de armonizare a perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95).

Cu toate acestea, au fost remarcate o serie de deficiențe în studiu, legate de păstrarea probelor, de stabilitatea reziduurilor în condițiile de păstrare, de varietatea mare a gradelor de recuperare din mușchi și de absența unei secțiuni de control circulare din jurul probei principale excizate de la locul de injectare.

Din cauza deficiențelor remarcate în studiu, nu se poate stabili nicio marjă de siguranță pentru determinarea perioadei de așteptare. Prin urmare, perioada de așteptare nu poate fi estimată cu certitudine.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

CVMP a primit solicitarea să examineze toate datele preclinice, clinice și privind depleția reziduurilor disponibile pentru medicamentele de uz veterinar care conțin paromomicină pentru administrare parenterală la porci și să propună indicații, recomandări de dozare și perioade de așteptare adecvate. De asemenea, CVMP a fost invitat să recomande dacă, ținând cont de elementele descrise în sesizarea notificată, autorizațiile de punere pe piață a medicamentelor de uz veterinar vizate ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Evaluarea beneficiului

Indicațiile autorizate în prezent sunt nespecifice și nu sunt menționați agenți patogeni specifici, ci se menționează tratamentul infecțiilor bacteriene cauzate de agenți patogeni susceptibili la paromomicină sau infecțiile bacteriene ale căilor respiratorii, ale tractului uro-genital, mastita, enterita, abcesele, rănilor, leishmanioza canină și intervențiile chirurgicale.

Evaluarea riscurilor

Deși siguranța animalelor țintă nu a făcut obiectul acestei sesizări, nu există reacții adverse cunoscute la porci.

În absența unor date adecvate care să susțină indicațiile și doza, există riscul ca administrarea medicamentului la doza recomandată în prezent să ducă la un tratament ineficace și la o potențială suferință inutilă a animalelor tratate. În plus, administrarea medicamentului într-o doză inadecvată constituie un risc suplimentar de dezvoltare a rezistenței.

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

Perioada de așteptare a fost determinată la animale cu greutatea medie de 37,2 kg (intervalul 32-42,8 kg) tratate în conformitate cu dozarea recomandată, pe durata cea mai mare de tratament.

Probele din țesuturile țintă au fost analizate prin metoda HPLC asociată cu detecția MS/MS.

Țesuturile cele mai relevante pentru prezența reziduurilor de paromomicină au fost mușchiul la locul injectiei și rinichii.

Pentru rinichi s-a stabilit o perioadă de așteptare rotunjită la 16 zile, pe baza regresiei liniare cu utilizarea metodei „statistice”, în conformitate cu Nota explicativă la ghidul CVMP privind strategia de armonizare a perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95).

Pentru locul de injectare s-a calculat o perioadă de așteptare rotunjită la 16 zile, prin utilizarea metodei „alternative” în conformitate cu Nota explicativă la ghidul CVMP privind strategia de armonizare a perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95).

Cu toate acestea, deficiențele constatate în studiu (lipsa datelor privind stabilitatea la păstrare, varietatea ratelor de recuperare din probele din mușchi și lipsa probei circulare din jurul probei prelevate de la locul de injectare) nu permit stabilirea unui interval de siguranță. Prin urmare, perioada de așteptare nu poate fi estimată cu certitudine.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Întrucât nu sunt disponibile date adecvate care să susțină indicațiile, dozarea și perioadele de așteptare, CVMP nu poate recomanda indicații, doze și perioade de așteptare adecvate pentru medicamentele de uz veterinar vizate.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Prin urmare, comitetul consideră că în absența unor date preclinice, clinice și privind depleția reziduurilor adecvate, având în vedere și faptul că utilizarea acestor medicamente poate prezenta un risc potențial pentru sănătatea animalelor și a omului, raportul beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar vizate care conțin paromomicină pentru administrare parenterală la porci nu este favorabil. În consecință, comitetul recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață existente pentru medicamentele de uz veterinar vizate care conțin paromomicină pentru administrare parenterală la porci.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- CVMP a considerat că utilizarea medicamentelor de uz veterinar care conțin paromomicină pentru administrare parenterală la porci nu este susținută de date preclinice, clinice și privind depleția reziduurilor, iar indicațiile, regimurile de dozare și perioadele de așteptare recomandate ar putea prezenta un risc potențial pentru sănătatea animalelor și a omului;
- CVMP a concluzionat că evaluarea beneficiu-risc a medicamentelor de uz veterinar care conțin paromomicină pentru administrare parenterală la porci este negativă, deoarece s-au prezentat date inadecvate pentru susținerea eficacității acestor medicamente de uz veterinar în indicațiile propuse, la doza de tratament recomandată, iar această deficiență generează un risc de tratament ineficace și de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene,

CVMP a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele de uz veterinar care conțin paromomicină pentru administrare parenterală la porci, menționate în Anexa I.

Condițiile pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață sunt prevăzute în Anexa III.

Anexa III

Condiții pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață

Autoritățile naționale competente trebuie să asigure îndeplinirea următoarelor condiții de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață:

- Să prezinte date clinice adecvate pentru susținerea unei indicații împotriva colibacilozei la doza și durata de tratament recomandate. Deoarece colibaciloza este un complex de boli (care cuprinde diaree neonatală, diaree post-întărcare, boala edemelor, septicemie, poliserozită, mastită coliformă și infecția tractului urinar) și este cauzată de diferite tipuri de *Escherichia coli* (*E. coli* enteropatogenă, *E. coli* care produce toxina Shiga, *E. coli* enterotoxigenă etc.), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să definească indicația (indicațiile) clinică (clinice) cât mai precis posibil, incluzând și subcategoria animalelor țintă (vârstă și tip de producție). Este obligatorie justificarea dozei și a duratei tratamentului. Pentru fiecare indicație asociată unui tip specific de *Escherichia coli* trebuie furnizate date clinice relevante (inclusiv un studiu de teren randomizat, de tip orb, conform cu BPC).
- Să prezinte date clinice adecvate (inclusiv un studiu de teren randomizat, de tip orb, conform cu BPC) în susținerea tratamentului pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae* la doza și durata de tratament recomandate. Este obligatorie justificarea dozei și a duratei tratamentului.
- Este obligatoriu un nou studiu privind depleția reziduurilor, indiferent dacă regimul de dozare se modifică sau nu. Perioada de așteptare trebuie să se bazeze pe date robuste și complete (faza de testare pe animale și validarea metodei analitice) în conformitate cu ghidurile în vigoare.
- În cazul în care se demonstrează eficacitatea la un regim de dozare diferit față de regimul de dozare autorizat la momentul suspendării autorizației de punere pe piață, trebuie analizate din punct de vedere al siguranței următoarele aspecte:
 - Evaluarea impactului asupra mediului;
 - Efectul (efectele) potențial(e) asupra siguranței utilizatorului;
 - Efectele potențiale asupra toleranței animalului țintă.
- Să prezinte o evaluare a raportului beneficiu-risc care să evidențieze faptul că beneficiile clinice ale acestor medicamente de uz veterinar depășesc riscurile potențiale legate de sănătatea animalelor și de dezvoltarea rezistenței, precum și (după caz) riscurile pentru mediu și pentru utilizatori.