

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, držiteľia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Česká republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Grécko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Írsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Lotyšsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Luxembursko	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	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	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Slovenská republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovinsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycin	175 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným (pozri prílohu I)

1. Úvod

Paromomycín patrí do skupiny aminoglykozidových antibiotík. Paromomycín má širokospektrálny účinok proti rôznym grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám a pôsobí v závislosti od koncentrácie. Môže sa podávať parenterálnou cestou.

Žiadosť bola predložená podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. žiadosť o povolenie na uvedenie generického lieku na trh podľa decentralizovaného postupu pre veterinárny liek Paroform 175 mg/ml injekčný roztok, pričom referenčným členským štátom bolo Belgicko (BE/V/0027/003/DC). Referenčným liekom je Gabbrovet solution injectable, ktorý je povolený v niekoľkých členských štátoch. Referenčný liek je v Belgicku povolený od roku 1985.

Počas uvedeného decentralizovaného postupu sa zistilo, že pre veterinárne lieky obsahujúce paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným existujú v Európskej únii (EÚ) rôzne schválené indikácie, dávkovanie a ochranné lehoty. Belgicko preto usúdilo, že v záujme zdravia zvierat a ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii je potrebné predložiť túto záležitosť výboru CVMP.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Údaje o účinnosti

Veterinárne lieky zahrnuté do tohto predloženia podnetu obsahujú 250 mg paromomycínu sulfátu/ml ako účinnú látku (čo zodpovedá 175 mg paromomycínovej bázy/ml alebo účinku paromomycínu 175 000 IU/ml). Cieľovým druhom sú ošípané a cesta podania je intramuskulárna.

V súčasnosti schválené indikácie sú nešpecifické a nie sú uvedené žiadne konkrétne patogény, t. j. na liečbu bakteriálnych infekcií spôsobených patogénmi, ktoré sú citlivé na paromomycín, alebo na bakteriálne infekcie dýchacích ciest, urogenitálneho traktu, mastitídy, enteritídy, abscesu, rán, psej leishmánízy a chirurgického zákroku.

V rámci tohto postupu pri predložení podnetu jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh navrhol nasledujúce indikácie v znení zmien a doplnení súčasných indikácií:

- Liečba proti baktérii *E. coli* spôsobujúcej kolibacilózu ošípaných (novorodenecká hnačka, hnačka po odstavení, edematózne ochorenie) a proti kmeňom *Actinobacillus pleuropneumoniae* s MIC $\leq$ 4 mg/l.

Ten istý držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje na odôvodnenie používania lieku Gabbrovet solution injectable u ošípaných v dávke 14 mg paromomycínovej bázy/kg telesnej hmotnosti počas piatich dní nasledujúcich za sebou.

Mechanizmus účinku paromomycínu bol náležite opísaný, ako aj mechanizmy antimikrobiálnej rezistencie voči paromomycínu.

Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia u cieľových zvierat v odporúčanej dávke (14 mg paromomycínu/kg telesnej hmotnosti). Liek nevykazoval akumuláciu počas obdobia liečby (5 dní). Liek bol okrem toho dobre tolerovaný.

Na odôvodnenie účinnosti lieku boli predložené údaje o citlivosti *E. coli* a *A. pleuropneumoniae* a uskutočnila sa farmakokinetická/farmakodynamická analýza. Veľkosť vzoriek u cieľových kmeňov nebola optimálna na rozlíšenie medzi divým typom a populáciou s ukazovateľmi získanej rezistencie.

V prípade antimikrobiálnych liekov, ako je paromomycín, ktorých účinnosť závisí od koncentrácie, sú vysoké hladiny plazmatickej koncentrácie v pomere k MIC patogéna (pomer $C_{\max}/MIC$, známy aj ako inhibičný kvocient alebo IQ) hlavným ukazovateľom klinickej účinnosti; pomer $C_{\max}/MIC > 8 - 10$ naznačuje dosiahnutie optimálnej účinnosti.

V prípade *E. coli* bola farmakokinetická/farmakodynamická analýza priaznivá len v prípade kmeňov s hodnotami MIC rovnajúcimi sa 4,44 µg/ml alebo nižšími. Preto sa na základe výsledkov citlivosti z nedávnej štúdie mohlo očakávať, že veterinárny liek bude účinný proti *E. coli*, pričom by bolo citlivých 76 % kmeňov. Tento výsledok však pravdepodobne nadhodnocuje účinnosť paromomycínu v odporúčanej dávke, keďže percentuálne naviazanie paromomycínu na plazmatické proteíny nebolo určené, čím by sa znížil podiel paromomycínu v plazme schopný pôsobiť proti *E. coli*.

Okrem toho, tento model platí len pre cieľové kmene v plazme alebo na miestach tkanív s ekvivalentnou distribúciou paromomycínu, a preto nemožno očakávať predvídateľnosť účinku proti patogénu, ktorý sa nachádza v iných tkanivách.

Neboli tiež dostupné štúdie na určenie dávkovania alebo na potvrdenie dávkovania, ktoré by potvrdili výsledky farmakokinetickej/farmakodynamickej analýzy, a tiež žiadne terénne skúšanie.

Nakoniec ani farmakokinetický/farmakodynamický model neumožňuje odôvodnenie trvania liečby.

Indikácia proti kolibacilóze preto nie je prijateľná na základe nadhodnotenej úspešnosti proti baktérii *E. coli* nachádzajúcej sa striktne v plazme z teoretického modelovania vzhľadom na neodôvodnené trvanie liečby a vzhľadom na to, že nie je potvrdená klinickými údajmi.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh takisto usúdil, že veterinárny liek sa nemôže používať na liečbu syndrómu mastitídy, metritídy a agalaktie (MMA) súvisiaceho s *E. coli*, uznal však, že na posúdenie správneho dávkovacieho režimu u dospelých zvierat sú potrebné ďalšie údaje. K dispozícii však nie sú žiadne predklinické ani klinické údaje podporujúce indikáciu na liečbu MMA u prasníc.

Pokiaľ ide o *A. pleuropneumoniae*, farmakokinetická/farmakodynamická analýza založená na inhibičnom kvociente ($C_{\max}/MIC > 8$ až 10) dokazuje, že len 10 % cieľovej bakteriálnej populácie by bolo citlivej na paromomycín podávaný v odporúčanom dávkovaní. Tento slabý výsledok okrem toho pravdepodobne nadhodnocuje účinnosť paromomycínu v odporúčanej dávke, keďže percentuálne naviazanie paromomycínu na plazmatické proteíny nebolo určené, čo by znížilo podiel paromomycínu v plazme schopný pôsobiť proti *A. pleuropneumoniae*. Trvanie liečby takisto nebolo odôvodnené a držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil žiadne klinické údaje na odôvodnenie odporúčanej dávky.

Výbor CVMP v závere usúdil, že účinnosť týchto veterinárnych liekov nie je podporená pre žiadnu indikáciu a dávkovanie.

V neprítomnosti dostatočných údajov na podporu indikácií a dávkovania existuje riziko, že podávanie lieku v dávke a trvaní liečby, ktoré sú v súčasnosti odporúčané, povedie k neúčinnnej liečbe a k potenciálne zbytočnému utrpeniu liečených zvierat. Okrem toho, podávanie lieku v nevhodnej dávke predstavuje ďalšie riziko rozvoja rezistencie.

Údaje o rezíduách

Štúdia o odbúravaní rezíduí sa uskutočnila u ošípaných s intramuskulárnym podávaním maximálnej odporúčanej dávky 14 mg paromomycínu/kg telesnej hmotnosti/deň počas piatich dní nasledujúcich za sebou.

Živočíšna aj analytická fáza štúdie boli v súlade s požiadavkami správnej laboratórnej praxe a európskymi usmerneniami. Vzorky od liečených zvierat sa odobrali na 4., 8., 12., 16., 20., 24. a 28. deň po skončení liečby.

Kvantifikácia paromomycínu v tkanivách sa uskutočnila s použitím platných analytických metód HPLC-MS/MS.

Štatistické vyhodnotenie na stanovenie ochrannej lehoty sa uskutočnilo na základe poznámky výboru CVMP k usmerneniu pre prístup k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95)¹.

Najvýznamnejšie tkanivá z hľadiska prítomnosti rezíduí paromomycínu boli sval na mieste vpichu injekcie a oblička. Sval na mieste vpichu injekcie nie je najspoľahlivejším tkanivom pre výpočet ochrannej lehoty, pretože sa často vyznačuje vysokou variabilitou hladín rezíduí, čo potvrdil aj v tomto prípade obmedzený počet vzoriek s koncentráciami nad limitom kvantifikácie (2/4 na 12. deň).

Jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh navrhol ochrannú lehotu 16 dní na základe lineárnej regresie, pričom bola limitujúcim tkanivom oblička, a 16 dní pre sval na mieste vpichu injekcie s použitím alternatívnej metódy v súlade s poznámkou výboru CVMP k usmerneniu pre prístup k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95).

V štúdii sa však zaznamenalo niekoľko nedostatkov súvisiacich s uchovávaním vzoriek, stabilitou rezíduí pri podmienkach uchovávania, širokým rozsahom obnovy svalu a neprítomnosťou kontrolnej vzorky v tvare prstenca obklopujúcej hlavnú vzorku vyrezanú z miesta vpichu injekcie.

Vzhľadom na nedostatky zaznamenané v štúdii nemôže byť ochranná lehota pokrytá žiadnym bezpečnostným rozpätím. Preto sa ochranná lehota nemôže spoľahlivo odhadnúť.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné predklinické a klinické údaje a údaje o odbúravaní rezíduí v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným a aby odporučil vhodné indikácie a ochranné lehoty a vydal odporúčania týkajúce sa dávkovania. Výbor CVMP bol tiež požiadaný, aby odporučil, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre dotknuté veterinárne lieky vzhľadom na prvky opísané v oznámení o predložení podnetu zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Posúdenie prínosu

V súčasnosti schválené indikácie sú nešpecifické a nie sú uvedené žiadne konkrétne patogény, t. j. na liečbu bakteriálnych infekcií spôsobených patogénmi, ktoré sú citlivé na paromomycín, alebo na bakteriálne infekcie dýchacích ciest, urogenitálneho traktu, na mastitídu, enteritídu, absces, rany, psiu leishmaniózu a chirurgický zákrok.

Posúdenie rizík

Keďže toto predloženie podnetu nezahŕňalo bezpečnosť cieľových zvierat, u ošípaných nie sú známe žiadne nežiaduce udalosti.

V neprítomnosti dostatočných údajov na podporu indikácií a dávkovania existuje riziko, že podávanie lieku v dávke, ktorá je v súčasnosti odporúčaná, povedie k neúčinnnej liečbe a k potenciálne zbytočnému utrpeniu liečených zvierat. Okrem toho, podávanie lieku v nevhodnej dávke predstavuje ďalšie riziko rozvoja rezistencie.

Ochranná lehota sa určila u zvierat s priemernou hmotnosťou 37,2 kg (rozsah 32 až 42,8 kg) liečených podľa odporúčaného dávkovania pri najdlhšom trvaní liečby.

Vzorky cieľových tkanív sa analyzovali metódou HPLC spolu s detekciou pomocou MS/MS.

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

Najvýznamnejšie tkanivá z hľadiska prítomnosti rezíduí paromomycínu boli sval na mieste vpichu injekcie a oblička.

Pre obličku bola určená ochranná lehota zaokrúhlená na 16 dní na základe lineárnej regresie s použitím štatistickej metódy v súlade s poznámkou výboru CVMP k usmerneniu týkajúcemu sa prístupu k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95).

Pre miesto vpichu injekcie sa ochranná lehota zaokrúhlená na 16 dní vypočítala pomocou alternatívnej metódy v súlade s poznámkou výboru CVMP k usmerneniu týkajúcemu sa prístupu k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95).

Nedostatky zaznamenané v štúdií (neprítomnosť údajov o stabilite počas uchovávaní, široké miery obnovy vo vzorkách svalu a neprítomnosť vzorky v tvare prstenca pri odbere vzoriek z miesta vpichu injekcie) však nemôžu byť pokryté žiadnym bezpečnostným rozpätím. Preto sa ochranná lehota nemôže spoľahlivo odhadnúť.

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizík

Kedže nie sú dostupné primerané údaje na podporu indikácií, dávkovania a ochranných lehôt, výbor CVMP nemôže odporučiť žiadne vhodné indikácie, dávkovanie a ochranné lehoty pre dotknuté veterinárne lieky.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Výbor preto usudzuje, že v neprítomnosti dostatočných predklinických a klinických údajov a údajov o odbúravaní rezíduí a vzhľadom na to, že používanie týchto liekov by mohlo predstavovať potenciálne riziko pre zdravie zvierat a ľudí, pomer prínosu a rizika dotknutých veterinárnych liekov obsahujúcich paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným nie je priaznivý. Výbor preto odporúča pozastaviť existujúce povolenia na uvedenie na trh pre dotknuté veterinárne lieky obsahujúce paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor CVMP usúdil, že používanie veterinárnych liekov obsahujúcich paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným nie je podporené predklinickými a klinickými údajmi ani údajmi o odbúravaní rezíduí a v súčasnosti odporúčané indikácie, dávkovacie režimy a ochranná lehota by mohli predstavovať potenciálne riziko pre zdravie zvierat a ľudí,
- výbor CVMP dospel k záveru, že posúdenie prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným je negatívne vzhľadom na nedostatočné údaje na podporu účinnosti týchto veterinárnych liekov pre navrhnuté indikácie v odporúčanej liečebnej dávke a že tento nedostatok predstavuje riziko neúčinnnej liečby a rozvoja antimikrobiálnej rezistencie,

výbor CVMP odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce paromomycín na parenterálne podávanie ošípaným, ako sa uvádza v prílohe I.

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe III.

Príloha III

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Príslušné vnútroštátne orgány zabezpečia, aby dotknutí držiteľia povolenia na uvedenie na trh splnili tieto podmienky:

- Predložiť dostatočné klinické údaje na podporu indikácie proti kolibacilóze v odporúčanej dávke a trvaní liečby. Vzhľadom na to, že kolibacilóza je komplex ochorení (zahŕňa novorodeneckú hnačku, hnačku po odstavení, edematózne ochorenie, septicémiu, polyserozitídu, koliformnú mastitídu a infekciu močového traktu) a je spôsobená rôznymi druhmi baktérie *Escherichia coli* (enteropatogénna *E. coli*, *E. coli* produkujúca šigatoxín, enterotoxigénna *E. coli* atď.), držiteľia povolenia na uvedenie na trh musia čo najpresnejšie definovať klinickú indikáciu (indikácie) aj s uvedením podkategórie (vek a produkčný druh) cieľových zvierat. Vyžaduje sa odôvodnenie dávky a trvania liečby. Pre každé tvrdenie súvisiace s konkrétnym druhom *Escherichia coli* sú potrebné relevantné klinické údaje (vrátane randomizovanej zaslepenej terénnej štúdie spĺňajúcej požiadavky správnej klinickej praxe).
- Predložiť dostatočné klinické údaje (vrátane randomizovanej zaslepenej terénnej štúdie spĺňajúcej požiadavky správnej klinickej praxe) na podporu liečby pleuropneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae* v odporúčanej dávke a trvaní liečby. Vyžaduje sa odôvodnenie dávky a trvania liečby.
- Je potrebná nová štúdia o odbúravaní rezíduí bez ohľadu na to, či sa zmenil alebo nezmenil dávkovací režim. Ochranná lehota má byť založená na presvedčivých a kompletných údajoch (živočíšna fáza a validácia analytickej metódy) v súlade s platnými usmerneniami.
- Ak sa v čase pozastavenia povolení na uvedenie na trh preukáže účinnosť iného dávkovacieho režimu ako je schválený dávkovací režim, je potrebné preskúmať z hľadiska bezpečnosti:
 - posúdenie vplyvu na životné prostredie,
 - potenciálny účinok (účinky) na bezpečnosť používateľov,
 - potenciálne účinky na toleranciu cieľových zvierat.
- Predložiť posúdenie prínosu a rizika, z ktorého vyplýva, že klinické prínosy týchto veterinárnych liekov prevyšujú potenciálne riziká súvisiace so zdravím zvierat a rozvojom rezistencie a (ak je to aplikovateľné) riziká pre životné prostredie a používateľov.