

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Belgija	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Češka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Estonija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Grčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Irska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Luksemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nizozemska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Portugalska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Portugalska	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	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Slovaška	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovenija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	paromomicin	175 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Paromomicin spada v skupino aminoglikozidnih antibiotikov. Paromomicin deluje širokospektralno proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, njegov način delovanja pa je odvisen od koncentracije. Lahko se daje po parenteralni poti.

V skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES je bila predložena vloga, tj. generična vloga za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z decentraliziranim postopkom za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini „Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje“, z Belgijo kot referenčno državo članico (BE/V/0027/003/DC). Referenčno zdravilo je zdravilo „Gabbrovet raztopina za injiciranje“, ki je bilo odobreno v nekaj državah članicah. Referenčno zdravilo je v Belgiji odobreno od leta 1985.

Med prej omenjenim decentraliziranim postopkom je bilo ugotovljeno, da v Evropski uniji (EU) obstajajo različne odobrene indikacije, odmerjanja in karence za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem. Belgija je zato menila, da je treba v interesu zdravja živali in zaščite varnosti potrošnikov v Uniji zadevo predložiti Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (odboru CVMP).

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Podatki o učinkovitosti

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključena v to napotitev, kot učinkovino vsebujejo 250 mg/ml paromomicin sulfata (enakovredno 175 mg/ml paromomicinove baze ali aktivnosti paromomicina 175 000 IU/ml). Ciljna vrsta so prašiči, pot uporabe zdravila pa je intramuskularna.

Trenutno odobrene indikacije so nespecifične in omenjen ni noben specifični patogen, tj. za zdravljenje bakterijskih okužb, ki jih povzročajo patogeni, dovzetni za paromomicin, ali za bakterijske okužbe dihalnih poti in urogenitalnega trakta, mastitis, enteritis, absces, rane, pasjo leishmaniozo in operacije.

V tem napotitvenem postopku je eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom kot dopolnilo trenutnim indikacijam predlagal naslednje indikacije:

- zdravljenje okužbe z bakterijo *E. coli* pri prašičji kolibacilozi (neonatalna driska, driska po odstavljanju, edemska bolezen) in proti sevom *Actinobacillus pleuropneumoniae* z minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIC) ≤ 4 mg/l.

Isti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke za utemeljitev uporabe zdravila Gabbrovet raztopina za injiciranje pri prašičih v odmerku 14 mg paromomicinove baze/kg telesne mase v petih zaporednih dneh.

Mehanizem delovanja paromomicina in mehanizmi protimikrobne odpornosti proti paromomicinu so dobro opisani.

Pri ciljnih živalih je bila izvedena farmakokinetična študija v priporočenem odmerku (14 mg paromomicina/kg telesne mase). V obdobju zdravljenja (5 dni) ni bilo znakov kopičenja zdravila. Poleg tega je bilo prenašanje zdravila dobro.

Za utemeljevanje učinkovitosti zdravila so bili predloženi podatki o dovzetnosti za bakterije *E. coli* in *A. pleuropneumoniae*, izvedena pa je bila tudi farmakokinetična/farmakodinamična (PK/PD) analiza.

Velikost vzorčenja v ciljnih sevih ni bila optimalna, da bi bilo mogoče razlikovati med divjo vrsto in populacijo s pridobljenimi determinantami odpornosti.

Pri protimikrobnih zdravilih, kot je paromomicin, katerega učinkovitost je odvisna od koncentracije, so glavna determinanta klinične učinkovitosti visoke ravni koncentracije plazme glede na MIC patogena (razmerje C_{max}/MIC , znano tudi kot inhibicijski kvocient ali IQ); kaže, da je za doseganje optimalne učinkovitosti potrebno razmerje $C_{max}/MIC > 8-10$.

Pri *E. coli* je bila analiza PK/PD ugodna le za seve z MIC, ki je bila enaka ali manjša od 4,44 µg/ml. Zato je mogoče pričakovati, da bo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini učinkovito proti bakteriji *E. coli*, kot kažejo rezultati občutljivosti v nedavni študiji, v kateri je bilo občutljivih 76 % sevov. Vendar je učinkovitost paromomicina v priporočenem odmerku s tem rezultatom najverjetneje precenjena, saj odstotek vezanja paromomicina na plazemske beljakovine ni bil ugotovljen, s tem pa bi se zmanjšal delež paromomicina v plazmi, ki lahko deluje proti bakteriji *E. coli*.

Poleg tega ta model velja samo za ciljne seve v mestih v plazmi ali tkivu z enako distribucijo paromomicina; ni mogoče pričakovati kakršne koli predvidljivosti proti patogenu v drugih tkivih.

Poleg tega za potrditev rezultatov analize PK/PD niso bili dani na voljo nobene študije določitve ali potrditve odmerka in nobena terenska preskušanja.

Prav tako z modelom PK/PD ni mogoče utemeljiti trajanja zdravljenja.

Zato indikacija delovanja proti kolibacilozi na podlagi precenjenega uspeha delovanja, izpeljanega iz teoretičnega modeliranja, proti bakteriji *E. coli*, striktno locirani samo v plazmi, z neutemeljenim trajanjem zdravljenja in nepotrjena s kliničnimi podatki ni sprejemljiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da je mogoče zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporabljati za zdravljenje sindroma MMA (mastitis-metritis-agalaktija), povezanega z bakterijo *E. coli*, vendar je priznal, da so za oceno pravilnega režima odmerjanja pri odraslih živalih potrebni dodatni podatki. Ni pa nobenih predkliničnih in kliničnih podatkov, ki bi podpirali indikacijo za zdravljenje sindroma MMA pri svinjah.

V zvezi z bakterijo *A. pleuropneumoniae* analiza PK/PD na podlagi inhibicijskega koeficienta ($C_{max}/MIC > 8$ do 10) kaže, da bi bilo za paromomicin, ki bi se dajal v priporočenem odmerku, občutljivih le 10 % ciljne populacije bakterij. S tem rezultatom, ki je že sicer slab, bi bila poleg tega učinkovitost paromomicina v priporočenem odmerku precenjena, saj odstotek vezanja paromomicina na plazemske beljakovine ni bil ugotovljen, s tem pa bi se zmanjšal delež paromomicina v plazmi, ki lahko deluje proti bakteriji *A. pleuropneumoniae*. Poleg tega trajanje zdravljenja ni utemeljeno in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nobenih kliničnih podatkov, ki bi utemeljevali priporočeni odmerki.

Odbor CVMP je tako menil, da učinkovitost teh zdravil za uporabo v veterinarski medicini ni bila podprta za nobeno indikacijo in nobeno odmerjanje.

Ker ni ustreznih podatkov v podporo indikacijam in odmerjanju, obstaja tveganje, da bo zdravljenje zaradi dajanja zdravila v trenutno priporočenih odmerkih in pri trenutno priporočenem trajanju zdravljenja neučinkovito, zdravljeni živali pa bodo po nepotrebnem trpele. Poleg tega dajanje zdravila v neustreznih odmerkih predstavlja dodatno tveganje za razvoj odpornosti.

Podatki o ostankih

Pri prašičih, ki so pet zaporednih dni intramuskularno dobivali največji priporočeni odmerek 14 mg paromomicina/kg telesne mase/dan, je bila izvedena študija izločanja ostankov.

Faza preskušanja na živalih in analitična faza sta bili skladni z zahtevami dobre laboratorijske prakse in evropskimi smernicami. Vzorci zdravljenih živali so bili zbrani 4, 8, 12, 16, 20, 24 in 28 dni po koncu zdravljenja.

Paromomicin v tkivih je bil količinsko opredeljen s potrjenimi analitičnimi metodami HPLC-MS/MS.

Po sporočilu odbora CVMP glede priporočil o pristopu k usklajevanju karenc (EMEA/CVMP/036/95) je bilo izvedeno statistično ovrednotenje za določitev karence¹.

Tkiva, ki so bila najbolj relevantna za prisotnost paromomicina, so bile mišice na mestu injiciranja in ledvice. Mišica na mestu injiciranja ni najzanesljivejše tkivo za izračun karence, ker je zanjo pogosto značilna velika spremenljivost ravni ostankov, kar je tudi v tem primeru potrjevalo omejeno število vzorcev s koncentracijami nad mejo določljivosti (2/4 na 12. dan).

Eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal karenc 16 dni na podlagi linearne regresije, z ledvicami kot omejujočim tkivom, in 16 dni z mišico na mestu injiciranja z uporabo „alternativne“ metode, v skladu s sporočilom odbora CVMP glede priporočil o pristopu k usklajevanju karenc (EMEA/CVMP/036/95).

Vendar je bilo v študiji opaženih več pomanjkljivosti, povezanih s shranjevanjem vzorcev, stabilnostjo ostankov v pogojih shranjevanja, širokim razponom obnovitve v mišici in odsotnosti obročastega kontrolnega vzorca, ki obkroža izrezani vzorec jedra na mestu injiciranja.

Zaradi pomanjkljivosti, opaženih v študiji, karence ni mogoče zajeti z nobeno varnostno rezervo. Zato karence ni mogoče zanesljivo oceniti.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Odbor CVMP je bil zaprosen, da pregleda vse razpoložljive predklinične podatke, klinične podatke in podatke o izločanju ostankov pri zdravljenih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem, ter da priporoči ustrezne indikacije, odmerjanje in karence. Odbor CVMP je bil tudi zaprosen, naj priporoči, ali je treba glede na opisano v sporočilu o napotitvi pri zadevnih zdravljenih za uporabo v veterinarski medicini dovoljenja za promet z zdravilom obdržati, spremeniti, začasno umakniti ali umakniti.

Ocena koristi

Trenutno odobrene indikacije so nespecifične in omenjen ni noben specifični patogen, tj. za zdravljenje bakterijskih okužb, ki jih povzročajo patogeni, dovzetni za paromomicin, ali za bakterijske okužbe dihalnih poti in urogenitalnega trakta, mastitis, enteritis, absces, rane, pasjo leishmaniozo in operacije.

Ocena tveganja

Čeprav ta napotitev ni obsegala varnosti ciljnih živali, pri prašičih ne obstajajo nobeni znani neželeni dogodki.

Ker ni ustreznih podatkov v podporo indikacijam in odmerjanju, obstaja tveganje, da bo zdravljenje zaradi dajanja zdravila v trenutno priporočenih odmerkih neučinkovito, zdravljenega živali pa bodo po nepotrebnem trpele. Poleg tega dajanje zdravila v neustreznih odmerkih predstavlja dodatno tveganje za razvoj odpornosti.

Karenca je bila določena pri živalih s povprečno maso 37,2 kg (razpon od 32 do 42,8 kg), zdravljenih v najdaljšem času trajanja zdravljenja v skladu s priporočenim odmerjanjem.

Vzorci ciljnih tkiv so bili analizirani z metodo HPLC, ki ji je bilo dodano zaznavanje MS/MS.

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

Tkiva, ki so bila najbolj relevantna za prisotnost paromomicina, so bile mišice na mestu injiciranja in ledvice.

Pri ledvicah je bila z uporabo linearne regresije s „statistično“ metodo v skladu s sporočilom odbora CVMP glede priporočil o pristopu k usklajevanju karenc (EMEA/CVMP/036/95) določena karenca, zaokrožena na 16 dni.

Pri mestu injiciranja je bila z uporabo „alternativne“ metode v skladu s sporočilom odbora CVMP glede priporočil o pristopu k usklajevanju karenc (EMEA/CVMP/036/95) izračunana karenca, zaokrožena na 16 dni.

Vendar pomanjkljivosti, opaženih v študiji (odsotnost podatkov o stabilnosti shranjevanja, širok razpon hitrosti obnavljanja v vzorcih mišic in odsotnost obročastega vzorca pri vzorčenju mesta injiciranja), ni mogoče zajeti z nobeno varnostno rezervo. Zato karence ni mogoče zanesljivo oceniti.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Ker ni ustreznih podatkov v podporo indikacijam, odmerjanju in karencam, odbor CVMP pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini ne more priporočiti nobenih ustreznih indikacij, odmerkov in karenc.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Zato Odbor meni, da zaradi odsotnosti ustreznih predkliničnih podatkov, kliničnih podatkov in podatkov o izločanju ostankov ter zato, ker uporaba teh zdravil lahko predstavlja morebitno tveganje za zdravje živali in ljudi, razmerje med tveganji in koristmi pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem, ni ugodno. Odbor zato pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem, priporoča začasni umik obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je menil, da predklinični podatki, klinični podatki in podatki o izločanju ostankov ne podpirajo uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem, ter da bi trenutno priporočeni indikacije, režimi odmerjanja in karence lahko predstavljali morebitno tveganje za zdravje živali in ljudi;
- odbor CVMP je zaključil, da je ocena razmerja med tveganji in koristmi pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem, negativna, ker za predlagane indikacije v priporočenem odmerku za zdravljenje ni bilo ustreznih podatkov v podporo učinkovitosti teh zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ter da to pomanjkanje predstavlja tveganje za neučinkovito zdravljenje in razvoj protimikrobne odpornosti;

je odbor CVMP priporočil umik dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo paromomicin za parenteralno dajanje prašičem iz Priloge I.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom so določeni v Prilogi III.

Priloga III

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom

Pristojni nacionalni organi bodo zagotovili, da bodo zadevni imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnili naslednje pogoje:

- Zagotoviti ustrezne klinične podatke v podporo indikaciji za uporabo proti kolibacilozi v priporočenem odmerku in s priporočenim trajanjem zdravljenja. Ker je kolibaciloza kompleksna bolezen (vključno z neonatalno drisko, drisko po odstavljanju, edemsko boleznijo, septikemijo, poliserozitisom, koliformnim mastitisom in okužbo urinarnega trakta) in ker jo povzročajo različne vrste bakterij *Escherichia coli* (enteropatogena *E. coli*, toksin Šiga, ki proizvaja bakterijo *E. coli*, enterotoksigena *E. coli* itd.), morajo imetniki dovoljenj za promet čim natančneje določiti klinične indikacije, tudi z vključitvijo podkategorije (starost in vrsta proizvodnje) ciljnih živali. Zahtevana je utemeljitev odmerka in trajanja zdravljenja. Za vsak zahtevek, povezan s specifično vrsto bakterije *Escherichia coli*, so potrebni relevantni klinični podatki (vključno z randomizirano in slepo terensko študijo, izvedeno v skladu z dobro klinično prakso).
- Predložiti ustrezne klinične podatke (vključno z randomizirano in slepo terensko študijo, izvedeno v skladu z dobro klinično prakso) v podporo zdravljenju plevropnevmonije, ki jo povzroča bakterija *Actinobacillus pleuropneumoniae*, v priporočenem odmerku in s priporočenim trajanjem zdravljenja. Zahtevana je utemeljitev odmerka in trajanja zdravljenja.
- Potrebna je nova študija o izločanju ostankov ne glede na to, ali se je režim odmerjanja spremenil ali ne. Podlaga za karenci morajo biti realni in popolni podatki (faza preskušanja na živalih in potrditev analitične metode) v skladu z veljavnimi smernicami.
- Če je učinkovitost dokazana za režim odmerjanja, ki je drugačen od režima, odobrenega v času začasnega umika dovoljenja za promet, je treba z varnostnega vidika pregledati naslednje točke:
 - ocena vpliva na okolje,
 - morebitni učinki na varnost uporabnika,
 - morebitni učinki na prenašanje zdravila pri ciljnih živalih.
- Predložiti oceno razmerja med tveganji in koristmi, v kateri bo opisano, da klinične koristi teh zdravil za uporabo v veterinarski medicini odtehtajo morebitna tveganja, povezana z zdravjem živali in razvojem odpornosti, ter (če bo smiselno) tveganja za okolje in uporabnika.