

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der
Anwendung und Inhaber der Genehmigungen für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Österreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Belgien	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Tschechische Republik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Dänemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Frankreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml □ solution injectable pour porcins	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Deutschland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Griechenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Lettland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Luxemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Niederlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
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	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Slowakische Republik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Slowenien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung
Vereinigtes Königreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycin	175 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Paromomycin enthaltenden Tierarzneimitteln zur parenteralen Verabreichung an Schweine (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Paromomycin gehört zur Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika. Paromomycin hat ein breites Wirkungsspektrum gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien und wirkt konzentrationsabhängig. Es kann parenteral verabreicht werden.

Es wurde ein Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG gestellt, d. h. ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für ein Generikum gemäß dem dezentralisierten Verfahren für das Tierarzneimittel „Parofo 175 mg/ml Injektionslösung“, mit Belgien als Referenzmitgliedstaat (BE/V/0027/003/DC). Das Referenzarzneimittel ist „Gabbrovet solution injectable“, das in einigen Mitgliedstaaten zugelassen ist. Das Referenzarzneimittel ist in Belgien seit 1985 zugelassen.

Während des vorstehend erwähnten dezentralisierten Verfahrens wurde festgestellt, dass es in der Europäischen Union (EU) verschiedene zugelassene Indikationen, Dosierungen und Wartezeiten für Paromomycin enthaltende Tierarzneimittel zur parenteralen Verabreichung an Schweine gibt. Belgien war daher der Auffassung, dass es notwendig ist, den CVMP im Interesse der Tiergesundheit und des Schutzes der Verbrauchersicherheit in der Union mit der Angelegenheit zu befassen.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Daten zur Wirksamkeit

Die von dieser Befassung betroffenen Tierarzneimittel enthalten als Wirkstoff 250 mg/ml Paromomycinsulfat (entsprechend 175 mg/ml Paromomycin-Base oder einer Paromomycin-Aktivität von 175.000 IU/ml). Die Zieltierart sind Schweine, und die Art der Anwendung ist intramuskulär.

Die aktuell zugelassenen Indikationen sind unspezifisch, und es werden keine konkreten Erreger genannt, d. h. für die Behandlung bakterieller Infektionen, die durch Erreger verursacht werden, welche gegenüber Paromomycin empfindlich sind, oder für die Behandlung bakterieller Infektionen der Atemwege oder des Urogenitaltrakts oder die Behandlung von Mastitis, Enteritis, Abszessen, Wunden, Leishmaniose beim Hund und für Operationen.

Im Rahmen dieses Befassungsverfahrens schlug einer der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die folgenden Indikationen zur Abänderung der aktuellen Indikationen vor:

- Behandlung von an Colibacillose beim Schwein beteiligten *E. coli* (Diarrhö bei Neugeborenen, Diarrhö nach dem Absetzen, Ödemerkrankungen) und gegen *Actinobacillus pleuropneumoniae*-Stämme mit einer MHK ≤ 4 mg/l.

Derselbe Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten vor, um die Anwendung von „Gabbrovet solution injectable“ bei Schweinen in einer Dosis von 14 mg Paromomycin-Base/kg Körpergewicht über 5 aufeinanderfolgende Tage zu rechtfertigen.

Der Wirkmechanismus von Paromomycin sowie die Mechanismen der antimikrobiellen Resistenz gegen Paromomycin wurden ausführlich beschrieben.

Es wurde eine pharmakokinetische Studien an Zieltieren bei der empfohlenen Dosis (14 mg Paromomycin/kg Körpergewicht) durchgeführt. Das Arzneimittel zeigte während des Behandlungszeitraums (5 Tage) keine Akkumulation. Darüber hinaus war das Arzneimittel gut verträglich.

Um die Wirksamkeit des Arzneimittels zu begründen, wurden Daten zur Empfindlichkeit gegenüber *E. coli* und *A. pleuropneumoniae* vorgelegt und eine Analyse der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) durchgeführt. Der Stichprobenumfang der Zielstämme war für die Unterscheidung zwischen Wildtyp-Populationen und Populationen mit erworbenen Resistenzdeterminanten nicht optimal.

Für Antimikrobiotika wie Paromomycin, deren Wirksamkeit konzentrationsabhängig ist, sind hohe Plasmakonzentrationen im Verhältnis zur MHK des Erregers (Verhältnis C_{max}/MHK , auch bekannt als inhibitorischer Quotient oder IQ) wichtige bestimmende Faktoren für die klinische Wirksamkeit; ein Verhältnis $C_{max}/MHK > 8-10$ wird empfohlen, um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen.

Bei *E. coli* war die PK/PD-Analyse nur für Stämme mit einer MHK von höchstens 4,44 µg/ml günstig. Daher konnte davon ausgegangen werden, dass das Tierarzneimittel gegen *E. coli* wirksam sein würde, wie anhand der Empfindlichkeitsergebnisse in einer vor kurzem durchgeführten Studie gezeigt wurde, bei der 76 % der Stämme empfindlich wären. Mit diesem Ergebnis wird jedoch die Wirksamkeit von Paromomycin in der empfohlenen Dosis wahrscheinlich überschätzt, da die prozentuale Bindung von Paromomycin an Plasmaproteine nicht ermittelt wurde, was den Anteil des Paromomycins im Plasma, das gegen *E. coli* wirken könnte, reduzieren würde.

Des Weiteren trifft dieses Modell nur auf Zielstämme in Plasma oder an Gewebestellen mit gleichwertiger Paromomycin-Verteilung zu; es kann nicht erwartet werden, dass Vorhersagen gegen den Erreger in anderen Geweben getroffen werden können.

Außerdem wurden weder Studien zur Dosisermittlung noch Studien zur Dosisbestätigung vorgelegt, um die Ergebnisse der PK/PD-Analyse zu bestätigen, und es wurden auch keine Feldstudien zur Verfügung gestellt.

Zuletzt sei erwähnt, dass das PK/PD-Modell keine Begründung der Behandlungsdauer ermöglicht.

Daher ist die Indikation gegen Colibacillose basierend auf einem überschätzten Behandlungserfolg aus einer theoretischen Modellierung, gegen *E. coli*, die sich ausschließlich in Plasma befinden, für eine nicht begründete Behandlungsdauer und ohne Bestätigung durch klinische Daten nicht akzeptabel.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war außerdem der Auffassung, dass das Tierarzneimittel zur Behandlung des Mastitis-Metritis-Agalaktie(MMA)-Syndroms im Zusammenhang mit *E. coli* angewendet werden könnte, erkannte jedoch an, dass weitere Daten erforderlich sind, um das korrekte Dosisschema bei erwachsenen Tieren zu beurteilen. Es liegen jedoch keine präklinischen und klinischen Daten zur Stützung der Indikation für die Behandlung von MMA bei Sauen vor.

Hinsichtlich *A. pleuropneumoniae*, zeigt die PK/PD-Analyse basierend auf dem inhibitorischen Quotienten ($C_{max}/MHK > 8$ bis 10), dass nur 10 % der Ziel-Bakterienpopulation gegenüber in der empfohlenen Dosierung verabreichtem Paromomycin empfindlich wären. Dieses bereits schlechte Ergebnis überschätzt darüber hinaus wahrscheinlich die Wirksamkeit von Paromomycin in der empfohlenen Dosis, da die prozentuale Bindung von Paromomycin an Plasmaproteine nicht ermittelt wurde, was den Anteil des Paromomycins im Plasma, das gegen *A. pleuropneumoniae* wirken kann, reduzieren würde. Des Weiteren wurde die Dauer der Behandlung nicht begründet, und es wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine klinischen Daten vorgelegt, um die empfohlene Dosis zu rechtfertigen.

Schlussfolgernd war der CVMP der Auffassung, dass die Wirksamkeit dieser Tierarzneimittel für keine Indikation und Dosierung gestützt war.

Mangels ausreichender Daten zur Stützung der Indikationen und Dosierung besteht das Risiko, dass die Verabreichung des Arzneimittels bei der aktuell empfohlenen Dosis und Dauer der Behandlung zu einer unwirksamen Behandlung und zu potenziell unnötigen Leid bei den behandelten Tieren führt. Darüber hinaus birgt die Verabreichung des Arzneimittels bei einer unangemessenen Dosis ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung von Resistenzen.

Rückstandsdaten

Die Studie zum Abbau von Rückständen wurde bei Schweinen mit intramuskulärer Verabreichung der empfohlenen Höchstdosis von 14 mg Paromomycin/kg Körpergewicht/Tag über 5 aufeinanderfolgende Tage durchgeführt.

Sowohl die tierexperimentellen als auch die analytischen Phasen der Studie waren mit den GLP-Anforderungen und den europäischen Richtlinien konform. Proben von den behandelten Tieren wurden 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 Tage nach Behandlungsende genommen.

Die Quantifizierung von Paromomycin in Geweben wurde mittels validierter HPLC-MS/MS-Analysemethoden durchgeführt.

Die statistische Auswertung zur Ermittlung der Wartezeit wurde gemäß der Leitlinie des CVMP „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ (EMA/CVMP/036/95) durchgeführt¹.

Die relevantesten Gewebe für das Vorhandensein von Paromomycin-Rückständen waren Muskeln an der Injektionsstelle und Niere. Muskeln an der Injektionsstelle sind nicht das zuverlässigste Gewebe für die Berechnung der Wartezeit, da diese oft durch eine hohe Variabilität hinsichtlich der Rückstandskonzentrationen gekennzeichnet sind, was auch in diesem Fall durch die begrenzte Anzahl der Proben mit Konzentrationen über der Quantifizierungsgrenze (2/4 an Tag 12) bestätigt wurde.

Einer der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug eine Wartezeit von 16 Tagen basierend auf einer linearen Regression mit Niere als begrenzendem Gewebe vor, sowie von 16 Tagen bei Muskeln an der Injektionsstelle unter Anwendung der „alternativen“ Methode gemäß der Leitlinie des CVMP „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ (EMA/CVMP/036/95).

In der Studie wurde jedoch eine Reihe von Mängeln festgestellt, und zwar im Zusammenhang mit der Lagerung der Proben, der Stabilität der Rückstände unter Lagerungsbedingungen, dem breiten Spektrum der Wiederfindung in Muskeln und dem Fehlen einer ringförmigen Kontrolle um die ausgeschnittene Kernprobe der Injektionsstelle herum.

Aufgrund der in der Studie festgestellten Mängel kann eine etwaige Wartezeit durch keine Sicherheitsspanne gestützt werden. Daher ist keine zuverlässige Abschätzung einer Wartezeit möglich.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren präklinischen und klinischen Daten sowie Daten zum Abbau von Rückständen zu Paromomycin enthaltenden Arzneimitteln zur parenteralen Verabreichung an Schweine zu prüfen und angemessene Indikationen, Dosierungen und Wartezeiten zu empfehlen. Der CVMP wurde ferner gebeten, eine Empfehlung bezüglich der Frage auszusprechen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die betroffenen Tierarzneimittel angesichts der in der Mitteilung über die Befassung beschriebenen Elemente aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Bewertung des Nutzens

Die aktuell zugelassenen Indikationen sind unspezifisch, und es werden keine konkreten Erreger genannt, d. h. für die Behandlung bakterieller Infektionen, die durch Erreger verursacht werden, welche gegenüber Paromomycin empfindlich sind, oder für die Behandlung bakterieller Infektionen der Atemwege oder des Urogenitaltrakts oder die Behandlung von Mastitis, Enteritis, Abszessen, Wunden, Leishmaniose beim Hund und für Operationen.

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

Risikobewertung

Zwar war die Sicherheit bei den Zieltieren nicht Teil dieser Befassung, jedoch gibt es keine bekannten unerwünschten Ereignisse bei Schweinen.

Mangels ausreichender Daten zur Stützung der Indikationen und Dosierung besteht das Risiko, dass die Verabreichung des Arzneimittels bei der aktuell empfohlenen Dosis zu einer unwirksamen Behandlung und zu potenziellem unnötigen Leid bei den behandelten Tieren führt. Darüber hinaus birgt die Verabreichung des Arzneimittels bei einer unangemessenen Dosis ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung von Resistenzen.

Die Wartezeit wurde bei Tieren mit einem mittleren Gewicht von 37,2 kg (Bereich: 32 kg bis 42,8 kg) ermittelt, die gemäß der empfohlenen Dosierung und über die längste Behandlungsdauer hinweg behandelt wurden.

Proben der Zielgewebe wurden mittels HPLC-Methode in Kombination mit MS/MS-Nachweis analysiert.

Die relevantesten Gewebe für das Vorhandensein von Paromomycin-Rückständen waren Muskeln an der Injektionsstelle und Niere.

Für Nieren wurde basierend auf einer linearen Regression unter Anwendung der „statistischen“ Methode eine auf 16 Tage gerundete Wartezeit ermittelt, und zwar gemäß der Leitlinie des CVMP „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ (EMA/CVMP/036/95).

Für Injektionsstellen wurde unter Anwendung der „alternativen“ Methode gemäß der Leitlinie des CVMP „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ (EMA/CVMP/036/95) eine gerundete Wartezeit von 16 Tagen berechnet.

Die in der Studie festgestellten Mängel (Fehlen von Daten zur Lagerungsstabilität, das breite Spektrum der Wiederfindung in Muskelproben und das Fehlen einer Ringprobe bei der Probenahme an der Injektionsstelle) können nicht durch eine etwaige Sicherheitsspanne ausgeglichen werden. Daher ist keine zuverlässige Abschätzung einer Wartezeit möglich.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Da keine ausreichenden Daten zur Stützung der Indikationen, der Dosierung und der Wartezeiten verfügbar sind, kann der CVMP keine angemessenen Indikationen, Dosierungen und Wartezeiten für die betroffenen Tierarzneimittel empfehlen.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Daher ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die betroffenen Paromomycin enthaltenden Tierarzneimittel zur parenteralen Verabreichung an Schweine mangels ausreichender präklinischer und klinischer Daten sowie Daten zum Abbau von Rückständen und aufgrund der Tatsache, dass die Anwendung dieser Arzneimittel möglicherweise ein Risiko für die Gesundheit von Tier und Mensch birgt, nicht positiv ist. Daher empfiehlt der Ausschuss die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die betroffenen Paromomycin enthaltenden Tierarzneimittel zur parenteralen Verabreichung an Schweine.

Begründung für die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP war der Auffassung, dass die Anwendung von Paromomycin enthaltenden Tierarzneimitteln zur parenteralen Verabreichung an Schweine nicht durch präklinische und klinische Daten sowie Daten zum Abbau von Rückständen gestützt ist und dass die aktuell

empfohlenen Indikationen, Dosierungsschemata und Wartezeit ein potenzielles Risiko für die Gesundheit von Tier und Mensch bergen könnten.

- Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung für Paromomycin enthaltende Tierarzneimittel zur parenteralen Verabreichung an Schweine negativ ist, weil nicht ausreichend Daten vorlagen, um die Wirksamkeit dieser Tierarzneimittel für die vorgeschlagenen Indikationen bei der empfohlenen Behandlungsdosis zu stützen, und dass dieser Mangel das Risiko einer unwirksamen Behandlung und der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen birgt.

Der Ausschuss empfahl die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Paromomycin enthaltende Tierarzneimittel zur parenteralen Verabreichung an Schweine, wie in Anhang I beschrieben.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind in Anhang III dargelegt.

Anhang III

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden werden sicherstellen, dass die folgenden Bedingungen von den betroffenen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

- Bereitstellung ausreichender klinischer Daten zur Stützung einer Indikation gegen Colibacillose bei der empfohlenen Dosis und Behandlungsdauer. Angesichts der Tatsache, dass Colibacillose ein Krankheitskomplex (einschließlich Diarrhö bei Neugeborenen, Diarrhö nach dem Absetzen, Ödemerkrankungen, Septikämie, Polyserositis, coliforme Mastitis und Harnwegsinfektionen) ist und durch verschiedene Varianten von *Escherichia coli* (enterpathogene *E. coli*, Shiga-Toxin produzierende *E. coli*, enterotoxigene *E. coli* usw.) verursacht wird, haben die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die klinische(n) Indikation(en) so genau wie möglich zu definieren, indem sie außerdem die Subkategorie (Alter und Produktionstyp) der Zieltiere aufnehmen. Eine Begründung der Dosis und der Behandlungsdauer ist erforderlich. Relevante klinische Daten (einschließlich einer GCP-konformen, randomisierten, verblindeten Feldstudie) sind für jede Behauptung bezüglich einer bestimmten Variante von *Escherichia coli* erforderlich.
- Bereitstellung ausreichender klinischer Daten (einschließlich einer GCP-konformen, randomisierten, verblindeten Feldstudie) zur Stützung der Behandlung von durch *Actinobacillus pleuropneumoniae* verursachter Pleuropneumonie in der empfohlenen Dosis und über die empfohlene Behandlungsdauer hinweg. Eine Begründung der Dosis und der Behandlungsdauer ist erforderlich.
- Es ist eine neue Studie zum Abbau von Rückständen erforderlich, und zwar unabhängig davon, ob sich das Dosierungsschema geändert hat oder nicht. Die Wartezeit sollte auf belastbaren und vollständigen Daten (tierexperimentelle Phase und Validierung der Analysemethode) gemäß den geltenden Richtlinien basieren.
- Wenn die Wirksamkeit für ein anderes Dosierungsschema als das zum Zeitpunkt des Aussetzens der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugelassene Dosierungsschema nachgewiesen wird, sind die folgenden Punkte aus Gründen der Sicherheit zu prüfen:
 - Umweltverträglichkeitsprüfung;
 - potenzielle Auswirkung(en) auf die Anwendersicherheit;
 - potenzielle Auswirkungen auf die Verträglichkeit bei den Zieltieren.
- Bereitstellung einer Nutzen-Risiko-Bewertung, die darlegt, dass der klinische Nutzen dieser Tierarzneimittel gegenüber den möglichen Risiken für die Gesundheit der Tiere und die Entwicklung von Resistenzen sowie (falls zutreffend) Risiken für die Umwelt und die Anwender überwiegt.