

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az
alkalmazás módjának és az egyes tagállamokban a
kérelmezők / forgalombahozatali engedély jogosultjainak
felsorolása**

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ausztria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Belgium	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Belgium	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Cseh Köztársaság	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Dánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Észtország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Franciaország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Németország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Görögország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Írország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Olaszország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniezione per suini	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Lettország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Luxemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Hollandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Lengyelország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Portugália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Portugália	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	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Szlovákia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Szlovénia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Spanyolország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás
Egyesült Királyság	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomicin	175 mg/ml	oldatos injekció	sertések	intramuszkuláris alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

A sertések számára parenterálisan alkalmazott paromomicin tartalmú állatgyógyászati készítmények tudományos értékelésének átfogó összefoglalása (lásd I. melléklet)

1. Bevezetés

A paromomicin az aminoglikozid antibiotikumok csoportjába tartozik. A paromomicin széles spektrumú hatást fejt ki számos Gram-pozitív és Gram-negatív baktériummal szemben, és koncentrációfüggő módon hat. Parenterálisan alkalmazható.

Decentralizált eljárás keretében a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, vagyis generikus kérelmet nyújtottak be a ml-enként 50 mg klozantelt tartalmazó Santiola állatgyógyászati készítmény vonatkozásában, amelyben Írország szerepelt referencia-tagállamként (IE/V/0027/003/DC). A referencia-készítmény a Gabbrovet oldatos injekció, amely néhány tagállamban engedélyezett. A referencia-készítmény Belgiumban 1985 óta engedélyezett.

A fent említett decentralizált eljárás során megállapították, hogy az Európai Unióban (EU) a sertéseknél parenterálisan alkalmazandó, paromomicin tartalmú állatgyógyászati készítmények esetében különböző javallatokat, adagolásokat és élelmezés-egészségügyi várakozási időket engedélyeztek. Belgium ezért úgy ítélte meg, hogy az Unióban az állatok egészsége és a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében az ügyet a CVMP elé kell terjeszteni.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Hatékonysági adatok

A jelen betérjesztésben érintett állatgyógyászati készítmények hatóanyagként 250 mg/ml paromomicin-szulfátot tartalmaznak (175 mg/ml paromicin-bázisnak vagy 175 000 IU/ml paromomicin aktivitásnak felel meg). A célállatfaj a sertés, az alkalmazás módja pedig intramuszkuláris.

A jelenleg jóváhagyott javallatok nem specifikusak és nem említenek specifikus kórokozókat, vagyis a paromomicinre érzékeny kórokozók által okozott bakteriális fertőzések, illetve légúti, urogenitális bakteriális fertőzések, masztitisz, enteritisz, tályog, sebek, kutya leismaniázis kezelésére és műtétek esetén.

A jelen betérjesztési eljárás keretében a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja az alábbi javaslatot tette a jelenlegi javallat módosítására:

- A sertés kólibacillózisban (neonatális hasmenés, elválasztás utáni hasmenés, ödéma betegség) szerepet játszó *E. coli*, valamint *Actinobacillus pleuropneumoniae* törzsek ellenes kezelés, MIC $\leq$ 4 mg/l esetén.

A forgalombahozatali engedély ugyanezen jogosultja adatokat nyújtott be, hogy alátámassza a Gabbrovet oldatos injekció alkalmazását sertéseknél 5 egymást követő napon 14 mg paromomicin-bázis/testtömeg-kg dózisban.

A paromomicin hatásmechanizmusát, valamint a paromomicinnel szembeni antimikrobiális rezisztencia mechanizmusát részletesen leírták már.

Egy farmakokinetikai vizsgálatot végeztek a célállatokkal a javasolt dózisban (14 mg/testtömeg-kg paromomicin). A készítmény nem mutatott felhalmozódást a kezelési időszak alatt (5 nap). Továbbá az állatok jól tolerálták a készítményt.

A készítmény hatásosságának alátámasztására érzékenységi adatokat nyújtottak be az *E. coli* és az *A. pleuropneumoniae* vonatkozásában, és egy farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) elemzést végeztek. A céltörzsek mintavételi mérete nem volt optimális ahhoz, hogy különbséget lehessen tenni a vad típus és a szerzett rezisztencia determinánsokkal rendelkező populáció között.

A paromomicinhez hasonló antimikrobiális szerek esetében, amelyeknek a hatásossága koncentrációfüggő, a kórokozó MIC értékéhez képest magas plazmakoncentráció (C_{max}/MIC arány, más néven gátló hányados vagy IQ) fontos meghatározója a klinikai hatásosságnak; az optimális hatásosság eléréséhez $> 8-10 C_{max}/MIC$ arány javasolt.

E. coli esetében a PK/PD elemzés kizárólag 4,44 µg/ml vagy annál alacsonyabb MIC értékkel rendelkező törzsek esetében volt kedvező. Ezáltal az állatgyógyászati készítmény várhatóan hatásos az *E. coli* ellen, amint azt egy friss vizsgálat érzékenységi eredményei is mutatják, ahol a törzsek 76% volt érzékeny. Ez az eredmény ugyanakkor valószínűleg túlbecsüli a javasolt dózisban alkalmazott paromomicin hatásosságát, mivel nem határozták meg a paromomicin plazmafehérjékhez történő kötődésének százalékos mértékét, amely csökkentené a plazmában a paromomicin azon hányadát, amely képes hatást kifejteni az *E. coli* ellen.

Továbbá ez a modell kizárólag plazmában vagy azonos paromomicin eloszlást mutató szövetekben található céltörzsekre érvényes, az egyéb szövetekben lévő kórokozókkal szemben előrejelezhetőség nem várható.

Ezenfelül sem dózismeghatározó, sem pedig dózismegerősítő vizsgálatokat nem bocsátottak rendelkezésre a PK/PD elemzés eredményeinek megerősítésére, és nem bocsátottak rendelkezésre terepvizsgálatokat sem.

Végül a PK/PD modell nem teszi lehetővé a kezelés időtartamának igazolását.

Ezért nem elfogadható a kólibacillózisra vonatkozóan egy teoretikus modellezésből eredő, túlbecsült sikeren alapuló javallat, szigorúan a plazmában található *E. coli* ellen, nem alátámasztott kezelési időtartamig, amelyet nem igazolnak klinikai adatok.

A forgalombahozatali engedély jogosultja továbbá úgy vélte, hogy az állatgyógyászati készítmény alkalmazható lenne az *E. coli* által kiváltott masztitisz-metritisz-agalaktia (MMA) szindróma kezelésére, de elismerte, hogy további adatokra van szükség a helyes adagolás vizsgálatához felnőtt állatoknál. Ugyanakkor nem állnak rendelkezésre preklinikai és klinikai adatok, amelyek alátámasztanák az MMA kezelésének javallatát kocáknál.

Az *A. pleuropneumoniae* vonatkozásában a gátló hányadoson ($C_{max}/MIC > 8-10$) alapuló PK/PD elemzés azt mutatja, hogy a cél bakteriális populációnak csupán 10%-a lenne érzékeny a javasolt adagban alkalmazott paromomicinnel szemben. Ez az eleve rossz eredmény emellett valószínűleg túlbecsüli a javasolt dózisban alkalmazott paromomicin hatásosságát, mivel nem határozták meg a paromomicin plazmafehérjékhez történő kötődésének százalékos mértékét, amely csökkentené a plazmában a paromomicin azon hányadát, amely képes hatást kifejteni az *A. pleuropneumoniae* ellen. Továbbá a forgalombahozatali engedély jogosultja nem támasztotta alá a kezelés időtartamát és nem nyújtott be klinikai adatokat a javasolt dózis igazolására.

Összefoglalva, a CVMP úgy ítélte meg, hogy ezen állatgyógyászati készítmények hatásossága nem igazolt egyik javallat és adagolás vonatkozásában sem.

A javallatokat és az adagolást alátámasztó, megfelelő adatok hiányában fennáll a veszélye, hogy a készítmény alkalmazása a jelenleg javasolt dózisban és időtartamig hatástalan kezeléshez és a kezelt állatok potenciálisan szükségtelen szenvedéséhez vezet. Továbbá a készítmény alkalmazása a nem megfelelő dózisban a rezisztencia kialakulásának további kockázatát hordozza magában.

Maradékanyagra vonatkozó adatok

A maradékanyag-kiürülési vizsgálatot olyan sertésekkel végeztek, amelyeknek intramuszkulárisan a maximális javasolt dózist, 14 mg/testtömeg-kg paromomicint adtak 5 egymást követő napon keresztül.

A vizsgálatnak az állatokkal kapcsolatos és az elemzési szakasza is megfelelt a helyes laboratóriumi gyakorlat előírásainak és az európai irányelveknek. A kezelt állatokból a kezelés befejezése után 4, 8, 12, 16, 20, 24 és 28 nappal vettek mintákat.

A szövetekben a paromomicin mennyiségi meghatározását validált HPLC-MS/MS analitikai módszerrel végezték.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására a statisztikai értékelést az élelmezés-egészségügyi várakozási idők harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatásnak (EMA/CVMP/036/95)¹ megfelelően végezték.

A paromomicin maradékanyagok jelenlétét illetően a leginkább releváns szövet az injekció beadási helyén az izom és a vese volt. Az injekció beadási helyén az izom nem a legmegbízhatóbb szövet az élelmezés-egészségügyi idő kiszámításához, mivel gyakran jellemzi nagyfokú variabilitás a maradékanyag-szintek tekintetében, amelyet ebben az esetben is megerősít a mennyiségi kimutathatóság határa feletti koncentrációt mutató minták korlátozott száma (2/4 a 12. napon).

A forgalombahozatali engedély egyik jogosultja 16 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt javasolt a lineáris regresszió alapján, amelynél a vese volt a korlátozó szövet, és 16 napos várakozási időt az injekció beadási helyén található izom esetében az „alternatív” módszer segítségével az élelmezés-egészségügyi várakozási idők harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatással (EMA/CVMP/036/95) összhangban.

Ugyanakkor számos hiányosságot állapítottak meg a vizsgálatban a minták tárolásával, a tárolási körülmények között a maradékanyagok stabilitásával, az izomból származó eredmények széleskörűségével, valamint az injekció beadási helyének középpontjából vett minta környezetéből származó, gyűrű alakú kontrollok hiányával kapcsolatosan.

A vizsgálatban azonosított hiányosságok következtében az élelmezés-egészségügyi várakozási idő nem fedhető le semmilyen biztonsági határral. Ezért nem lehet megbízhatóan megbecsülni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló preklinikai, klinikai és maradékanyag-kiürülési adatot a sertéseknél parenterálisan alkalmazandó, paromomicint tartalmazó állatgyógyászati készítmények vonatkozásában, és tegyen javaslatot a megfelelő javallatok, adagolási ajánlások és élelmezés-egészségügyi várakozási idők tekintetében. A CVMP-t továbbá felkérték, hogy tegyen javaslatot arra vonatkozóan, hogy a beterjesztésben leírt elemek fényében az érintett állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszsek vagy visszavonják-e.

Az előnyök értékelése

A jelenleg jóváhagyott javallatok nem specifikusak és nem említenek specifikus kórokozókat, vagyis a paromomicinre érzékeny kórokozók által okozott bakteriális fertőzések, illetve légúti, urogenitális

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

bakteriális fertőzések, masztitisz, enteritisz, tályog, sebek, kutya leismaniázis kezelésére és műtétek esetén.

Kockázatértékelés

Bár a célállatok biztonsága nem tartozott jelen beterjesztés hatálya alá, nincsenek ismert nemkívánatos események sertéseknél.

A javallatokat és az adagolást alátámasztó, megfelelő adatok hiányában fennáll a veszélye, hogy a készítmény alkalmazása a jelenleg javasolt dózisban hatástalan kezeléshez és a kezelt állatok potenciálisan szükségtelen szenvedéséhez vezet. Továbbá a készítmény alkalmazása a nem megfelelő dózisban a rezisztencia kialakulásának további kockázatát hordozza magában.

Az ételmezés-egészségügyi várakozási időt 37,2 kg átlagos testtömegű (32-42,8 kg közötti) állatoknál határozták meg, amelyeket a javasolt adagolás szerint, a leghosszabb kezelési időtartamban kezeltek.

A célszövetekből vett mintákat MS/MS detektálással társított HPLC módszerrel elemezték.

A paromomicin maradékanyagok jelenlétét illetően a leginkább releváns szövet az injekció beadási helyén az izom és a vese volt.

Vese vonatkozásában 16 napra kerekített ételmezés-egészségügyi várakozási időt határoztak meg lineáris regresszió alapján a statisztikai módszer segítségével, az ételmezés-egészségügyi várakozási idők harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatásnak (EMA/CVMP/036/95) megfelelően.

Az injekció beadási helyének vonatkozásában 16 napra kerekített ételmezés-egészségügyi várakozási időt határoztak meg az „alternatív” módszer segítségével, az ételmezés-egészségügyi várakozási idők harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatásnak (EMA/CVMP/036/95) megfelelően.

Ugyanakkor a vizsgálatban azonosított hiányosságok (tárolási stabilitással kapcsolatos adatok hiánya, az izomból származó eredmények széleskörűsége, valamint az injekció beadási helyéről vett mintában a gyűrű kontrollok hiánya) nem fedhetők le semmilyen biztonsági határral. Ezért nem lehet megbízhatóan megbecsülni az ételmezés-egészségügyi várakozási időt.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

Mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a javallatok, adagolás és ételmezés-egészségügyi várakozási idő alátámasztására, a CVMP nem tud javaslatot tenni az érintett állatgyógyászati készítmény javallata, adagolása és ételmezés-egészségügyi várakozási ideje vonatkozásában.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

Ezért a bizottság úgy ítéli meg, hogy a megfelelő preklinikai, klinikai és maradékanyag-kiürülés adatok hiányában, valamint mivel ezen gyógyszerek használata potenciál kockázatot jelenthet az állatok és az emberek egészségére, az érintett, sertéseknél parenterálisan alkalmazandó, paromomicint tartalmazó állatgyógyászati készítmények előny-kockázat profilja nem kedvező. Ennek következtében a bizottság az érintett, sertéseknél parenterálisan alkalmazandó, paromomicint tartalmazó állatgyógyászati készítmények meglévő forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolja.

A forgalombahozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Mivel:

- A CVMP úgy ítélte meg, hogy a sertéseknél parenterálisan alkalmazandó, paromomicint tartalmazó állatgyógyászati készítmények alkalmazását nem támasztják alá preklinikai, klinikai és

maradékanyag-kiürülési adatok, továbbá a jelenleg javasolt javallatok, adagolási rendek és élelmezés-egészségügyi várakozási idő potenciális kockázatot jelenthetnek az állatok és az emberek egészségére.

- A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a sertéseknél parenterálisan alkalmazandó, paromomicint tartalmazó állatgyógyászati készítmények előny-kockázat értékelése negatív, mivel nem álltak rendelkezésre megfelelő adatok ezen állatgyógyászati készítmények hatásosságának alátámasztására a javasolt javallatokban és az ajánlott terápiás dózisban, valamint ez a hiányosság a hatástalan kezelés és az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának kockázatát hordozza magában.

A CVMP az I. mellékletben felsorolt, sertéseknél parenterálisan alkalmazandó, paromomicin tartalmú állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését javasolta.

A forgalombahozatali engedélyek felfüggesztése megszüntetésének feltételeit a III. melléklet tartalmazza.

III. melléklet

A forgalombahozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételei

Az illetékes nemzeti hatóságok kötelesek biztosítani, hogy a forgalombahozatali engedély érintett jogosultjai teljesítik az alábbi feltételeket:

- Megfelelő klinikai adatok benyújtása a kólibacillózis elleni javallatban a javasolt dózisban és kezelési időtartamig. Figyelembe véve, hogy a kólibacillózis egy betegségkomplex (magában foglalja a neonatális hasmenést, az elválasztás utáni hasmenést, az ödéma betegséget, a szeptikémiát, a poliszerozitist, a kóliform masztitist és a húgyúti fertőzéseket) és az *Escherichia coli* különböző típusai (enteropatogén *E. coli*, Shiga-toxin termelő *E. coli*, enterotoxigén *E. coli* stb.) okozzák, a forgalombahozatali engedély jogosultjainak a lehető legpontosabban meg kell határozniuk a klinikai javallato(ka)t, beillesztve a célállatok alcsoportját (életkor és termelési típus) is. A dózis és a kezelési időtartam indoklása szükséges. Releváns klinikai adatok (beleértve egy helyes klinikai gyakorlat szerinti, randomizált, vak elrendezésű terepvizsgálatot) szükségesek minden egyes állításhoz az *Escherichia coli* egy adott típusával kapcsolatosan.
- Megfelelő klinikai adatok (köztük egy helyes klinikai gyakorlat szerinti, randomizált, vak elrendezésű terepvizsgálat) benyújtása a javasolt dózisban és kezelési időtartamig az *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumónia kezelésének alátámasztására. A dózis és a kezelési időtartam indoklása szükséges.
- Egy új maradékanyag-kiürülési vizsgálat szükséges függetlenül attól, hogy az adagolási rend megváltozott-e vagy sem. Az élelmezés-egészségügyi várakozási időnek robusztus és teljes körű adatokon kell alapulnia (állatokkal kapcsolatos szakasz és az analitikai módszer validálása) az érvényben lévő irányelveknek megfelelően.
- Amennyiben az engedélyezett adagolási rendhez képest egy másik adagolási rend hatásosságát igazolják a forgalombahozatali engedély felfüggesztésének ideje alatt, biztonságossági szempontból az alábbi pontokat kell megvizsgálni:
 - Környezeti hatásvizsgálat;
 - Potenciális hatás(ok) a fogyasztók biztonságára;
 - Potenciális hatások a célállatok toleranciájára.
- Előny-kockázat értékelés benyújtása, amely vázolja, hogy ezen állatgyógyászati készítmények klinikai előnyei felülmúlják az állatok egészségével és a rezisztencia kialakulásával kapcsolatos kockázatokat, valamint (ha van ilyen) a környezeti és a fogyasztókat érintő kockázatokat.