

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Belgija	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Čekija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Danija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Estija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Prancūzija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Vokietija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Graikija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	Parofo	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
	Belgium						
Airija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Liuksemburgas	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Nyderlandai	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Lenkija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Portugalija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Portugalija	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés	Gabbrocol injectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
	Portugal						
Slovakija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Slovėnija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Ispanija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	paromomicinas	175 mg/ml	injekcinis tirpalas	kiaulės	leisti į raumenis

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas sustabdyti registracijos pažymėjimų galiojimą

Parenteriniu būdu kiaulėms naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra paromomicino, mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

1. Įžanga

Paromomicinas priskiriamas prie aminoglikozidų grupės antibiotikų. Paromomicinas yra plataus veikimo spektro antibiotikas, veikiantis daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų, o jo poveikio stiprumas priklauso nuo koncentracijos. Šį vaistą galima naudoti parenteriniu būdu.

Paraiška pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi, t. y. pateikta paraiška gauti generinio veterinarinio vaisto, injekcinio tirpalo Parofor 175 mg/ml, registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą, kurioje Belgija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė (BE/V/0027/003/DC). Referencinis vaistas yra injekcinis tirpalas Gabbrovet, kuris įregistruotas keliose valstybėse narėse. Referencinis vaistas įregistruotas Belgijoje nuo 1985 m.

Pirmiau minėtos decentralizuotos procedūros metu atkreiptas dėmesys į tai, kad Europos Sąjungoje (ES) patvirtintos skirtingos parenteriniu būdu kiaulėms naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra paromomicino, indikacijos, dozavimas ir išlaukos laikotarpiai. Todėl Belgija nusprendė, kad siekiant apsaugoti gyvūnų sveikatą ir užtikrinti vartotojų saugumą Sąjungoje, šį klausimą būtina perduoti Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

2. Turimų duomenų aptarimas

Veiksmingumo duomenys

Viename į šią kreipimosi procedūrą įtrauktų veterinarinių vaistų mililitre yra 250 mg veikliosios medžiagos paromomicino sulfato (tai atitinka 175 mg paromomicino bazės arba 175 000 tarptautinių vienetų (TV) paromomicino). Paskirties gyvūnų rūšis – kiaulės, naudojimo būdas – leisti į raumenis.

Šiuo metu įregistruotos indikacijos yra nespacificinės ir jose nepaminėta konkrečių patogenų: paromomicinui jautrių patogenų sukeltų bakterinių infekcijų gydymas arba kvėpavimo takų, urogenitalinėms bakterinėms infekcijoms, mastitui, enteritui, abscesams, žaizdoms, šunų leišmaniozei gydyti ir naudoti operacijų metu.

Šios kreipimosi procedūros metu vienas iš registruotojų pasiūlė esamas indikacijas iš dalies pakeisti taip:

- kiaulių kolibaciliozę sukeliančių bakterijų *E. coli* infekcijos (naujų gimimų viduriavimo, nujunkytų paršelių viduriavimo, žarnų edemos) gydymas ir nuo *Actinobacillus pleuropneumoniae* padermių bakterijų, kurias veikianči mažiausia vaisto inhibitorinė koncentracija (MIK) yra ≤ 4 mg/l, infekcijų.

Tas pats registruotojas pateikė duomenis, kuriais siekė pagrįsti, kad kiaulėms Gabbrovet injekcinis tirpalas turėtų būti naudojamas po 14 mg paromomicino bazės/kg kūno svorio 5 dienas iš eilės.

Paromomicino veikimo mechanizmas, taip pat mikroorganizmų atsparumo paromomicinui vystymosi mechanizmai išsamiai aprašyti.

Farmakokinetikos tyrimas su paskirties gyvūnais atliktas naudojant rekomenduojamą dozę (14 mg paromomicino/kg kūno svorio). Nustatyta, kad gydymo laikotarpiu (per 5 paras) vaistas nesikaupė gyvūnų organizme. Be to, vaistas buvo gerai toleruojamas.

Siekiant pagrįsti vaisto veiksmingumą, buvo pateikti *E. coli* ir *A. pleuropneumoniae* jautrumo tyrimų duomenys bei atlikta farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykio (toliau – FK/FD) analizė. Siekiant

atskirti laukinio tipo bakterijas ir populiaciją su įgytais atsparumą lemiančiais veiksniais, pasirinktas neoptimalus tikslių padermių imties dydis.

Kalbant apie tokias antimikrobines medžiagas, kaip paromomicinas, kurių veiksmingumas priklauso nuo koncentracijos, didelė koncentracija plazmoje, atitinkanti patogeno MIK (didžiausios koncentracijos ir MIK santykis (toliau – $K_{\max}/\text{MIK}$), dar vadinamas slopinimo koeficientu arba SK), yra pagrindinis klinikinį veiksmingumą lemiantis veiksnys; teigiama, kad optimalus veiksmingumas pasiekiamas, kai $K_{\max}/\text{MIK}$ santykis $> 8-10$.

E. coli atveju FK/FD analizė buvo palanki tik toms padermėms, kurių MIK buvo lygi 4,44 µg/ml arba mažesnė. Taigi, kaip matyti iš nesenai atlikto tyrimo metu surinktų jautrumo duomenų, šis veterinarinis vaistas turėtų būti veiksmingas prieš *E. coli* ir šiam vaistui turėtų būti jautrūs 76 proc. padermių. Vis dėlto, pagal šiuos rezultatus apskaičiuotas rekomenduojamomis dozėmis naudojamo paromomicino veiksmingumas veikiausiai būtų didesnis nei faktinis, nes nebuvo nustatyta, kokia procentinė paromomicino dalis jungiasi su plazmos baltymais, o tai reiškia, kad plazmoje esanti *E. coli* veikianti paromomicino dalis būtų mažesnė.

Be to, šis modelis tinka tikslinėms padermėms, esančioms tik plazmoje arba tose audinių vietose, kuriose yra atitinkamas paromomicino pasiskirstymas; neaišku, koks būtų šio vaisto veiksmingumas prieš patogenus, esančius kituose audiniuose.

Be kita ko, nepateikta nei dozės nustatymo, nei dozės patvirtinimo tyrimų, kurių duomenimis būtų galima patvirtinti FK/FD analizės rezultatus, lauko tyrimų taip pat nepateikta.

Galiausiai, FK/FD modeliu negalima pagrįsti gydymo trukmės.

Todėl kolibaciliosės gydymo indikacija, kuri pagrįsta pagal teorinį modelį apskaičiuotu didesniu nei faktinis vaisto veiksmingumu prieš tik plazmoje esančias *E. coli*, kai gydymo trukmė yra nepagrįsta, o indikacija nepatvirtinta klinikiniais duomenimis, yra nepriimtina.

Registruotojas taip pat laikėsi nuomonės, kad šiuo veterinariniu vaistu galima gydyti ir su *E. coli* siejamą mastito, metrito ir agalaktijos (MMA) sindromą, bet pripažino, kad, siekiant įvertinti suaugusiems gyvūnams tinkamą dozavimo režimą, reikia surinkti daugiau duomenų. Tačiau ikiklinikinių ir klinikinių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti MMA sindromu sergančių paršavedžių gydymo indikaciją, nėra.

Kalbant apie *A. pleuropneumoniae*, iš slopinimo koeficientu ($K_{\max}/\text{MIK} > 8-10$) pagrįstos FK/FD analizės matyti, kad tik 10 proc. tikslinės bakterijų populiacijos būtų jautrūs pagal rekomenduojamą dozavimo režimą naudojamam paromomicinui. Šie ir taip nepalankūs rezultatai tik patvirtina, kad apskaičiuotasis rekomenduojamomis dozėmis naudojamo paromomicino veiksmingumas veikiausiai būtų didesnis nei faktinis, nes nebuvo nustatyta, kokia procentinė paromomicino dalis jungiasi su plazmos baltymais, o tai reiškia, kad plazmoje esanti *A. pleuropneumoniae* veikianti paromomicino dalis būtų dar mažesnė. Be to, gydymo trukmė nepagrįsta ir registruotojas nepateikė klinikinių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti rekomenduojamą dozę.

Taigi CVMP laikėsi nuomonės, kad pagal nė vieną indikaciją ir pagal nė vieną dozavimo režimą šių veterinarinių vaistų veiksmingumas nepagrįstas.

Kadangi nėra pakankamai duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šio vaisto indikacijas ir dozavimą, kyla pavojus, kad vaistą naudojant šiuo metu rekomenduojamomis dozėmis ir gydymą juo tęsiant šiuo metu rekomenduojamą laikotarpį, gydymas bus neveiksmingas ir gydomiems gyvūnams sukels beprasmes kančias. Be to, vaistą vartojant netinkamomis dozėmis, kyla didesnė rizika, kad bakterijos taps joms atsparios.

Liekanų mažėjimo tyrimo duomenys

Liekanų mažėjimo tyrimas su kiaulėmis buvo atliekamas 5 dienas iš eilės joms į raumenis leidžiant didžiausią rekomenduojamą paromomicino dozę – 14 mg/kg kūno svorio.

Tiek tyrimo metu taikytas gyvūnų gydymas, tiek tyrimo duomenų analizė atitiko geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus ir ES gaires. Ėminiai iš gydytų gyvūnų buvo imami 4-ą, 8-ą, 12-ą, 16-ą, 20-ą, 24-ą ir 28-ą dieną po gydymo.

Paromomicino koncentracija audiniuose buvo nustatoma taikant patvirtintus HPLC-MS/MS analizės metodus.

Statistinių duomenų vertinimas išlaukai nustatyti atliktas vadovaujantis CVMP pranešimu dėl rekomendacijų dėl išlaukos laikotarpių suderinimo metodo (EMA/CVMP/036/95)¹.

Svarbiausi audiniai vertinant paromomicino liekanas kiaulių audiniuose buvo raumenys injekcijos vietoje ir inkstai. Raumenys injekcijos vietoje nėra patikimiausias audinys išlaukai apskaičiuoti, nes neretai liekanų koncentracija šioje vietoje labai skiriasi; šią išvadą šiuo atveju taip pat patvirtino nedidelis skaičius mėginių, kuriuose vaisto koncentracija viršijo kiekio nustatymo ribą (12-ą dieną 2 iš 4).

Vadovaudamasis CVMP pranešimu dėl rekomendacijų dėl išlaukos laikotarpių suderinimo metodo (EMA/CVMP/036/95), vienas iš registruotojų, taikydamas tiesinės regresijos modelį ir naudodamas inkstą kaip ribojantį audinį, pasiūlė nustatyti 16 parų išlauką, o taikydamas alternatyvų metodą ir naudodamas raumenų injekcijos vietoje duomenis – 16 parų išlauką.

Vis dėlto, buvo atkreiptas dėmesys į keletą tyrimo trūkumų, susijusių su ėminių laikymu, liekanų stabilumu saugojimo sąlygomis, labai skirtingą raumenų ėminių ėmimo dažnumą ir nepaimtais žiedo formos kontrolinės zonos, supančios išpjautą pagrindinį injekcijos vietos ėminį, ėminiais.

Dėl nustatytų tyrimo trūkumų išlaukai negalima nustatyti jokio saugumo koeficiento. Todėl negalima patikimai apskaičiuoti taikytinos išlaukos.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Ižanga

CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus ikiklinikinius, klinikinius ir liekanų mažėjimo tyrimų duomenis, susijusius su parenteriniu būdu kiaulėms naudojamais veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra paromomicino, ir rekomenduoti atitinkamas indikacijas, dozavimo režimus ir išlaukos laikotarpius. CVMP taip pat buvo paprašyta pateikti rekomendacijas, ar atsižvelgiant į kreipimosi pranešime pateiktus duomenis, nereikėtų panaikinti atitinkamų veterinarinių vaistų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo ar pakeisti jų sąlygų, ar juos reikėtų palikti galioti.

Naudos vertinimas

Šiuo metu įregistruotos indikacijos yra nespecifinės ir jose nepaminėta konkrečių patogenų: paromomicinui jautrių patogenų sukeltų bakterinių infekcijų gydymas arba kvėpavimo takų, urogenitalinėms bakterinėms infekcijoms, mastitui, enteritui, abscesams, žaizdoms, šunų leišmaniozei gydyti ir naudoti operacijų metu.

Rizikos vertinimas

Nors paskirties gyvūnų saugumas nebuvo aptariamas šios kreipimosi procedūros metu, nepageidaujamų reiškinių kiaulėms nenustatyta.

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

Kadangi nėra pakankamai duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šio vaisto indikacijas ir dozavimą, kyla pavojus, kad vaistą naudojant šiuo metu rekomenduojamomis dozėmis, gydymas bus neveiksmingas ir gydomiems gyvūnams sukels beprasmes kančias. Be to, vaistą vartojant netinkamomis dozėmis, kyla didesnė rizika, kad bakterijos taps joms atsparios.

Išlauka apskaičiuota naudojant gyvūnus, kurių vidutinis svoris buvo 37,2 kg (nuo 32 iki 42,8 kg); jie buvo gydomi pagal rekomenduojamą dozavimo režimą ir gydymas buvo tęsiamas ilgiausią laikotarpį.

Tikslinių audinių ėminiai buvo analizuojami naudojant HPL-MS/MS metodus.

Svarbiausi audiniai vertinant paromomicino liekanas kiaulių audiniuose buvo raumenys injekcijos vietoje ir inkstai.

Kalbant apie inkstus, vadovaujantis CVMP pranešimu dėl rekomendacijų dėl išlaukos laikotarpių suderinimo metodo (EMA/CVMP/036/95), taikant statistinį metodą, pagal tiesinės regresijos modelį buvo nustatyta iki 16 parų suapvalinta išlauka.

Kalbant apie injekcijos vietą, vadovaujantis CVMP pranešimu dėl rekomendacijų dėl išlaukos laikotarpių suderinimo metodo (EMA/CVMP/036/95), taikant alternatyvų metodą buvo apskaičiuota suapvalinta 16 parų išlauka.

Tačiau dėl nustatytų tyrimo trūkumų (nesurinkta duomenų apie liekanų stabilumą saugojimo sąlygomis, labai skyrėsi raumenų ėminių ėmimo dažnumas ir nepaimti žiediniai ėminiai apie injekcijos vietos ėminių) negalima nustatyti jokio saugumo laikotarpio. Todėl negalima patikimai apskaičiuoti taikytinos išlaukos.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Kadangi nėra tinkamų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti vaistų indikacijas, dozavimą ir išlaukos laikotarpius, CVMP negali rekomenduoti atitinkamų susijusių veterinarinių vaistų indikacijų, dozavimo režimų ir išlaukos laikotarpių.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Todėl komitetas laikosi nuomonės, kad, nesant tinkamų ikiklinikinių, klinikinių ir liekanų mažėjimo tyrimo duomenų ir kadangi šių vaistų naudojimas gali kelti galimą pavojų gyvūnų ir žmonių sveikatai, susijusių parenteriniu būdu kiaulėms naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra paromomicino, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas. Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja sustabdyti susijusių parenteriniu būdu kiaulėms naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje paromomicino, esamų registracijos pažymėjimų galiojimą.

Pagrindas sustabdyti registracijos pažymėjimų galiojimą

Kadangi

- CVMP laikėsi nuomonės, kad parenteriniu būdu kiaulėms naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra paromomicino, naudojimas nepagrįstas ikiklinikinių, klinikinių ir liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis, o šiuo metu rekomenduojamos indikacijos, dozavimo režimai ir išlaukos laikotarpiai gali kelti galimą pavojų gyvūnų ir žmonių sveikatai;
- CVMP priėjo prie išvados, kad parenteriniu būdu kiaulėms naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra paromomicino, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, nes nepakanka duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šių veterinarinių vaistų veiksmingumą, juos naudojant pagal pasiūlytas indikacijas ir naudojant rekomenduojamą terapinę jų dozę, ir kad šis trūkumas kelia neveiksmingo gydymo ir atsparumo antibiotikams vystymosi pavojų;

CVMP rekomendavo sustabdyti I priede nurodytų parenteriniu būdu kiaulėms naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra paromomicino, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Sustabdyto registracijos pažymėjimų galiojimo atnaujinimo sąlygos išdėstytos III priede.

III priedas

Sustabdyto registracijos pažymėjimų galiojimo atnaujinimo sąlygos

Nacionalinės kompetentingos institucijos užtikrina, kad susiję registruotojai įvykdytų šias sąlygas:

- pateiktų tinkamus klinikinius duomenis, kuriais būtų galima pagrįsti kolibaciliosės gydymo indikaciją, vaistą naudojant rekomenduojamomis dozėmis ir rekomenduojamą gydymo laikotarpį. Turint omenyje, kad kolibaciliosė yra ligų kompleksas (apimantis naujagimių viduriavimą, nujunkytų paršelių viduriavimą, žarnų edemą, septicemiją, poliserozitą, koliforminį mastitą ir šlapimo takų infekciją) ir ją sukelia įvairių rūšių *Escherichia coli* (enteropatogeninės *E. coli*, šiga toksiną gaminančios *E. coli*, enterotoksigeninės *E. coli* ir kt.), registruotojai turėtų kuo tiksliau apibrėžti klinikinę (-es) indikaciją (-as), jos (-ų) formuluotėje taip pat nurodydami paskirties gyvūnų pakategorę (amžių ir produkto tipą). Būtina pagrįsti vaisto dozę ir gydymo trukmę. Kiekvieną su konkrečios rūšies *Escherichia coli* susijusį teiginį būtina pagrįsti atitinkamais klinikiniais duomenimis (įskaitant geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimus atitinkantį atsitiktinių imčių aklą lauko tyrimą);
- pateiktų tinkamus klinikinius duomenis (įskaitant GKP reikalavimus atitinkantį atsitiktinių imčių aklą lauko tyrimą), kuriais būtų galima pagrįsti vaisto naudojimą *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltai pleuropneumonijai gydyti, vaistą naudojant rekomenduojamomis dozėmis ir rekomenduojamą gydymo laikotarpį. Būtina pagrįsti vaisto dozę ir gydymo trukmę.
- nepriklausomai nuo, ar dozavimo režimas pakeistas ar ne, būtina atlikti naują liekanų mažėjimo tyrimą. Išlauka turėtų būti apskaičiuota remiantis patikimais ir išsamiais duomenimis (gyvūnų gydymo etapas ir analizės metodo patvirtinimas), vadovaujantis galiojančiomis gairėmis.
- Jeigu vaisto veiksmingumas įrodytas taikant tokį dozavimo režimą, kuris skiriasi nuo registracijos pažymėjimų galiojimo sustabdymo metu įregistruoto dozavimo režimo, saugumo požiūriu reikėtų peržiūrėti šiuos aspektus:
 - poveikio aplinkai vertinimą;
 - galimą poveikį naudotojų saugumui;
 - galimą poveikį tam, kaip paskirties gyvūnai toleruotų vaistą;
- pateikti naudos ir rizikos vertinimą, kuriame būtų nurodyta, kad šių veterinarinių vaistų klinikinė nauda yra didesnė už galimą riziką, susijusią su gyvūnų sveikata ir atsparumo vystymusi, ir (jei taikytina) už aplinkai ir naudotojams keliamą riziką.