

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Belgia	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Czechy	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Dania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Francja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Niemcy	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Grecja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Włochy	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Łotwa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Luksemburg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Holandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Polska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Portugalia	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	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowacja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Słowenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Hiszpania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe
Wielka Brytania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycyna	175 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	świnie	podanie domięśniowe

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających paromomycynę do podawania pozajelitowego świniom (patrz aneks I)

1. Wstęp

Paromomycyna należy do grupy antybiotyków aminoglikozydowych. Wykazuje szerokie spektrum działania przeciwko wielu szczepom bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych w sposób zależny od stężenia. Może być podawana drogą pozajelitową.

Wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego Paroform 175 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań został złożony zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE, co oznacza wniosek odtwórczy, w ramach procedury zdecentralizowanej, z Belgią jako referencyjnym państwem członkowskim (BE/V/0027/003/DC). Produktem referencyjnym jest Gabbrovet, roztwór do wstrzykiwań, który został dopuszczony do obrotu w kilku państwach członkowskich. Produkt referencyjny został dopuszczony do obrotu w Belgii w 1985 r.

Podczas wyżej wymienionej procedury zdecentralizowanej stwierdzono, że istnieją różnice w zakresie zatwierdzonych wskazań, dawkowania i okresów karencji dla produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających paromomycynę podawanych pozajelitowo świniom, zarejestrowanych w Unii Europejskiej (UE). W związku z powyższym, Belgia uznała, że w interesie zdrowia zwierząt i ochrony bezpieczeństwa konsumentów w Unii Europejskiej konieczne jest skierowanie tej kwestii do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych.

2. Omówienie dostępnych danych

Dane dotyczące skuteczności

Produkty lecznicze weterynaryjne, których dotyczy ta kwestia, zawierają jako substancję czynną 250 mg/ml siarczanu paromomycyny (co odpowiada 175 mg/ml paromomycyny lub 175 000 j.m./ml aktywności paromomycyny). Gatunkiem docelowym są świnie. Produkt leczniczy jest podawany domięśniowo.

Obecnie zatwierdzone wskazania nie są sprecyzowane i nie wymieniono konkretnych patogenów: produkty są przeznaczone do leczenia bakteryjnych zakażeń wywołanych przez patogeny wrażliwe na paromomycynę lub zakażeń bakteryjnych dróg oddechowych, dróg moczowo-płciowych, zapalenia gruczołu mlekowego, zapalenia jelit, ropni, ran, leishmaniozy u psów oraz do stosowania w trakcie leczenia operacyjnego.

W ramach tej procedury arbitrażowej jeden z podmiotów odpowiedzialnych zaproponował następujące wskazania w celu zmiany obecnych wskazań:

- Leczenie kolibakteriozy wywołanej przez *E. coli* u świń (biegunki noworodków, biegunki po odsadzeniu, choroby obrzękowej) oraz zakażeń wywołanych przez szczepy *Actinobacillus pleuropneumoniae* o MIC ≤ 4 mg/l.

Ten sam podmiot odpowiedzialny przekazał dane na poparcie stosowania produktu Gabbrovet, roztwór do wstrzykiwań u świń w dawce 14 mg paromomycyny na kg masy ciała przez 5 kolejnych dni.

Mechanizm działania paromomycyny oraz mechanizmy oporności na paromomycynę zostały dobrze opisane.

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzono na zwierzętach docelowych z zastosowaniem zalecanej dawki (14 mg paromomycyny/kg m.c.). Produkt nie ulegał kumulacji podczas leczenia (5 dni) i był dobrze tolerowany.

Aby udowodnić skuteczność produktu, przedstawiono dane dotyczące wrażliwości *E. coli* i *A. pleuropneumoniae* oraz przeprowadzono analizę właściwości farmakokinetycznych/farmakodynamicznych (PK/PD). Wielkość próbki szczepów docelowych nie umożliwiała rozróżnienia między typem dzikim a populacją z nabytymi determinantami oporności.

W przypadku leków przeciwdrobnoustrojowych, takich jak paromomycyna, których skuteczność jest zależna od stężenia, głównym wskaźnikiem skuteczności klinicznej jest wysokie stężenie w osoczu w stosunku do MIC patogenu (stosunek C_{max}/MIC , nazywany również ilorazem hamowania [ang. inhibitory quotient, IQ]). Uważa się, że optymalna skuteczność jest uzyskiwana przy stosunku $C_{max}/MIC >8-10$.

W przypadku *E. coli* wyniki analizy PK/PD były korzystne jedynie dla szczepów o MIC mniejszym lub równym 4,44 µg/ml. W związku z tym można oczekiwać, że produkt leczniczy weterynaryjny będzie wykazywał skuteczność przeciwko *E. coli*, co wynika z danych dotyczących wrażliwości uzyskanych w niedawnym badaniu, w którym 76% szczepów byłoby wrażliwych. Wynik ten prawdopodobnie zawyża jednak skuteczność paromomycyny w zalecanej dawce, ponieważ stopień wiązania się paromomycyny z białkami osocza, który mógłby zmniejszyć frakcję paromomycyny w osoczu, wykazującą działanie przeciwko *E. coli*, nie został określony.

Ponadto ten model odnosi się wyłącznie do docelowych szczepów w osoczu lub w tkankach o równorzędnej do osocza dystrybucji paromomycyny, dlatego nie można przewidzieć skuteczności w stosunku do patogenów znajdujących się w innych tkankach.

Na potwierdzenie wyników analizy PK/PD nie udostępniono wyników badań dotyczących ustalenia i potwierdzenia dawki ani badań terenowych . .

Wreszcie model PK/PD nie uzasadnia czasu trwania leczenia.

Dlatego nie można zaakceptować wskazania doleczenia kolibakteriozy na podstawie przeszacowanej w modelu teoretycznym skuteczności, przeciwko pałeczkom *E. coli* znajdującym się wyłącznie w osoczu, przez nieuzasadniony czas trwania leczenia, którego nie potwierdzają dane kliniczne.

Podmiot odpowiedzialny uznał również, że weterynaryjny produkt leczniczy może być stosowany w leczeniu zespołu MMA (bezmleczności poporodowej loch) związanego z *E. coli*, ale przyznał, że potrzebne są dalsze dane do oceny prawidłowego schematu dawkowania u dorosłych zwierząt. Nie istnieją jednak dane przedkliniczne i kliniczne potwierdzające wskazanie do leczenia MMA u loch.

W przypadku *A. pleuropneumoniae* w analizie właściwości PK/PD opartej na ilorazie hamowania ($C_{max}/MIC >8-10$) wykazano, że jedynie 10% docelowej populacji bakterii byłoby wrażliwe na paromomycynę podawaną zgodnie z zalecanym dawkowaniem. Ten i tak już słaby wynik może ponadto prowadzić do przeszacowania skuteczności paromomycyny w zalecanej dawce, ponieważ stopień wiązania się paromomycyny z białkami osocza, który mógłby zmniejszyć frakcję paromomycyny w osoczu wykazującą działanie przeciwko *A. pleuropneumoniae*, nie został określony. Ponadto czas trwania leczenia nie był uzasadniony, a podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych klinicznych na poparcie zalecanej dawki.

Podsumowując, Komitet ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych uznał, że skuteczność tych produktów leczniczych weterynaryjnych nie została udowodniona dla żadnego wskazania ani dawkowania.

W przypadku braku odpowiednich danych na poparcie wskazań i dawkowania istnieje ryzyko, że podawanie produktu w aktualnie zalecanej dawce i przez zalecany czas doprowadzi do braku skuteczności leczenia i może przyczynić się do niepotrzebnego cierpienia leczonych zwierząt. Ponadto podawanie produktu w nieodpowiedniej dawce stwarza dodatkowe ryzyko rozwoju oporności.

Dane dotyczące pozostałości

Przeprowadzono badanie zanikania pozostałości u świń, którym podawano domięśniowo maksymalną zalecaną dawkę 14 mg paromomycyny/kg masy ciała na dobę przez 5 kolejnych dni.

Faza kliniczna i faza analityczna badania były zgodne z wymogami dotyczącymi dobrej praktyki laboratoryjnej oraz wytycznymi UE. Próbkę od leczonych zwierząt pobierano 4, 8, 12, 16, 20, 24 i 28 dni po zakończeniu leczenia.

Ocenę ilościową paromomycyny w tkankach przeprowadzono za pomocą zwalidowanych metod analitycznych HPLC-MS/MS.

Ocenę statystyczną, mającą na celu ustalenie okresu karencji, przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych w sprawie podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMA/CVMP/036/95)¹.

Tkanka mięśniowa w miejscu podania oraz nerki były tkankami o największym stężeniu pozostałości paromomycyny. Mięsień w miejscu podania nie jest najbardziej wiarygodną tkanką do obliczania czasu karencji, ponieważ często charakteryzuje się dużą zmiennością poziomów pozostałości, co również w tym przypadku potwierdza ograniczona liczba próbek o stężeniach powyżej granicy oznaczalności (2/4 w 12. dniu).

Jeden z podmiotów odpowiedzialnych zaproponował 16-dniowy okres karencji w oparciu o regresję liniową z zastosowaniem nerki jako tkanki ograniczającej oraz 16-dniowy okres karencji w przypadku tkanki mięśniowej w miejscu wstrzyknięcia przy użyciu metody „alternatywnej”, zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych w sprawie podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMA/CVMP/036/95).

Zauważono jednak szereg niedociągnięć badania związanych z przechowywaniem próbek, stabilnością pozostałości w warunkach przechowywania, szerokim zakresem odzysku z różnych próbek mięśniowych i brakiem próbki z pierścienia otaczającego próbkę główną, która obejmowała wycięte miejsce wstrzyknięcia.

Ze względu na odnotowane braki w badaniu dla okresu karencji nie można przyjąć żadnego marginesu bezpieczeństwa, w związku z czym nie można w sposób wiarygodny oszacować okresu karencji.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Komitet ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych został poproszony o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych przedklinicznych, klinicznych i dotyczących zanikania pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających paromomycynę i podawanych pozajelitowo świnom oraz określenie właściwych wskazań, zaleceń dotyczących dawkowania i okresów karencji. Komitet został również poproszony o stwierdzenie, czy w świetle argumentów przedstawionych w we wniosku o wszczęciu procedury odwoławczej należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub wycofać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych weterynaryjnych.

Ocena korzyści

Obecnie zatwierdzone wskazania nie są sprecyzowane i nie wymieniono konkretnych patogenów: produkty są przeznaczone do leczenia zakażeń bakteryjnych wywołanych przez patogeny wrażliwe na paromomycynę lub zakażeń bakteryjnych dróg oddechowych, dróg moczowo-płciowych, zapalenia gruczołu mlekowego, zapalenia jelit, ropni, ran, leishmaniozy u psów oraz do stosowania w trakcie leczenia operacyjnego.

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

Ocena ryzyka

Choć bezpieczeństwo stosowania u docelowych gatunków zwierząt nie było przedmiotem niniejszej procedury, nie są znane zdarzenia niepożądane u świń.

W związku z brakiem odpowiednich danych na poparcie wskazań i dawkowania istnieje ryzyko, że podawanie produktu w aktualnie zalecanej dawce doprowadzi do braku skuteczności leczenia i może przyczynić się do niepotrzebnego cierpienia leczonych zwierząt. Ponadto podawanie produktu w nieodpowiedniej dawce stwarza dodatkowe ryzyko rozwoju oporności.

Okres karencji określono u zwierząt o średniej masie ciała 37,2 kg (w zakresie od 32 do 42,8 kg), które leczono zgodnie z zalecanym dawkowaniem przez najdłuższy czas leczenia.

Próbki tkanek docelowych analizowano z wykorzystaniem HPLC oraz tandemowego spektrometru mas (MS/MS).

Tkanka mięśniowa w miejscu wstrzyknięcia oraz nerki były tkankami o największym występowaniu pozostałości paromomycyny.

W przypadku nerek okres karencji w zaokrągleniu do 16 dni ustalono w oparciu o regresję liniową przy użyciu metody „statystycznej”, zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych w sprawie podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMA/CVMP/036/95).

Z kolei w przypadku miejsca wstrzyknięcia obliczono okres karencji, który zaokrąglono do 16 dni, stosując metodę „alternatywną”, zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych w sprawie podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMA/CVMP/036/95).

Jednakże braki odnotowane w badaniu (brak danych dotyczących stabilności przechowywania, szerokie zakresy odzysku z różnych próbek mięśniowych oraz brak próbki z pierścienia otaczającego próbkę rdzeniową) nie pozwalają na określenie żadnego przedziału bezpieczeństwa, w związku z czym nie można w sposób wiarygodny oszacować okresu karencji.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

Ponieważ nie istnieją dane na poparcie wskazań, dawkowania i okresów karencji, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych nie jest w stanie zalecić odpowiednich wskazań, dawek i okresów karencji dla omawianych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

W związku z powyższym Komitet uważa, że wobec braku odpowiednich danych przedklinicznych, klinicznych i dotyczących zanikania pozostałości oraz ponieważ stosowanie tych produktów leczniczych może stanowić ryzyko dla zdrowia zwierząt i ludzi, bilans korzyści/ryzyka dla omawianych produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających paromomycynę do podawania pozajelitowego świniom jest negatywny. Komitet zaleca zawieszenie obecnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu omawianych produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających paromomycynę do podawania pozajelitowego świniom.

Podstawy do zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Mając na uwadze, że:

- Komitet uznał, że stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających paromomycynę do podawania pozajelitowego świniom nie jest poparte danymi przedklinicznymi, klinicznymi i dotyczącymi zanikania pozostałości, a obecnie zalecane wskazania, schematy dawkowania i okres karencji mogą stanowić ryzyko dla zdrowia zwierząt i ludzi;

- Komitet uznał, że ocena stosunku korzyści do ryzyka weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających paromomycynę do pozajelitowego podawania świniom jest negatywna, ponieważ nie istniały wystarczające dane potwierdzające skuteczność tych weterynaryjnych produktów leczniczych w proponowanych wskazaniach przy zalecanej dawce terapeutycznej oraz że braki te stwarzają ryzyko braku skuteczności leczenia i rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe;

Komitet zaleca zawieszenie obecnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu omawianych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających paromomycynę do podawania pozajelitowego świniom zgodnie z aneksem I.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie III.

Aneks III

Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Właściwe organy krajowe mają zapewnić spełnienie przez odpowiednie podmioty odpowiedzialne następujących warunków:

- Dostarczenie odpowiednich danych klinicznych potwierdzających wskazanie do stosowania w leczeniu kolibakteriozy w zalecanej dawce i przez zalecany czas leczenia. Biorąc pod uwagę, że kolibakterioza może przebiegać w różnych postaciach (obejmującą biegunkę noworodków, biegunkę po odsadzeniu, chorobę obrzękową, posocznicę, zapalenie błon surowiczych, zapalenie gruczołu mlekowego wywołane przez *E. coli* oraz zakażenie dróg moczowych) i jest wywoływana przez różne szczepy *Escherichia coli* (enteropatogenne szczepy *E. coli*, szczepy *E. coli* wytwarzające toksynę Shiga, enterotoksyczne szczepy *E. coli*, itp.), podmioty odpowiedzialne powinny określić wskazanie (wskazania) kliniczne w możliwie najdokładniejszy sposób, z uwzględnieniem podkategorii (wieku i typu produkcyjnego) zwierząt docelowych. Wymagane jest uzasadnienie dawki i czasu trwania leczenia. W przypadku każdego szczepu *Escherichia coli* należy przedstawić odpowiednie dane kliniczne (w tym z randomizowanego badania terenowego ze ślepą próbą, prowadzonego zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej).
- Dostarczenie odpowiednich danych klinicznych (w tym z randomizowanego badania terenowego ze ślepą próbą, prowadzonego zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej) potwierdzających wskazanie do stosowania do leczenia pleuropneumonii wywoływanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* w zalecanej dawce i przez zalecany czas leczenia. Wymagane jest uzasadnienie dawki i czasu trwania leczenia.
- Niezależnie od tego, czy schemat dawkowania byłby zmieniony, należy przeprowadzić nowe badanie zanikania pozostałości. Okres karencji powinien opierać się na rzetelnych i kompletnych danych (faza kliniczna i walidacja metody analitycznej) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.
- Jeżeli wykazano by skuteczność innego schematu dawkowania niż zatwierdzony w chwili zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, należy dokonać analizy następujących kwestii z perspektywy bezpieczeństwa stosowania:
 - ocena oddziaływania na środowisko;
 - możliwy wpływ na bezpieczeństwo użytkownika;
 - możliwy wpływ na tolerancję u zwierząt docelowych.
- Przedstawienie oceny stosunku korzyści do ryzyka, wykazującej, że korzyści kliniczne związane z tymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi przewyższają ewentualne ryzyko związane ze zdrowiem zwierząt i rozwojem oporności oraz (jeżeli dotyczy) zagrożeniami dla środowiska i użytkownika.