

## **ANHANG**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE VERSAGUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **ERNEUTE ÜBERPRÜFUNG DES CVMP-GUTACHTENS VOM 17. MAI 2006 ÜBER VERAFLUX**

Auf seiner Sitzung im Mai 2006 kam der CVMP nach Erörterung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Veraflux zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Veraflux insgesamt negativ ist.

Die im negativen Gutachten zu Veraflux genannten Versagungsgründe waren:

- Der CVMP kam zu dem Schluss, dass eine unmittelbare Wirkung von Pradofloxacin auf DNA *in vivo* nicht ausgeschlossen werden kann.
- Auch wenn eine Schwellenwirkung akzeptiert worden sei, würde bei den vorgeschlagenen Dosierungsraten kein adäquater Sicherheitsabstand in Bezug auf die Klastogenität sichergestellt.
- Es sind keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt worden.
- Mangels eindeutig nachgewiesener Sicherheit stellt das klastogene, potenziell mutagene und potenziell karzinogene Profil von Pradofloxacin ein Problem sowohl für die Zielspezies als auch für Anwender dar.

Der Antragsteller reichte am 2. Juni 2006 ein schriftliches Gesuch auf eine nochmalige Überprüfung ein, und die genaue Begründung für das Gesuch auf Überprüfung des Gutachtens wurde am 17. Juli 2006 vorgelegt. Am 6. September 2006 fand eine Sitzung der Ad-hoc-Sachverständigengruppe zur Vorbereitung der Sitzung des CVMP am 12.-14. September 2006 statt.

Eine Anhörung des Antragstellers fand sowohl in der Sitzung der Ad-hoc-Sachverständigengruppe (6. September 2006) als auch in der Sitzung des CVMP (12. September 2006) statt.

### **Versagungsgrund 1: Der CVMP kam zu dem Schluss, dass eine unmittelbare Wirkung von Pradofloxacin auf DNA *in vivo* nicht ausgeschlossen werden kann.**

#### **Standpunkt des Antragstellers:**

Der Antragsteller vertrat den Standpunkt, dass nichts für eine DNA-reaktive Wirkungsweise von Pradofloxacin spricht, weil:

- Strukturanalysen nicht auf eine Fähigkeit zur DNA-Bindung (Bildung eines Elektrophils) schließen lassen;
- die einzige Form der Biotransformation die Konjugation (die zur Ausscheidung führt) ist;
- sich keine Wirkung auf DNA-Schäden (Comet-Test), DNA-Reparatur (UDS) oder den dominanten Letaltest *in vivo* zeigte;
- der positive Mikroerntest auf die durch Hemmung der Topoisomerase II bedingte *In-vitro*-Klastogenität von Pradofloxacin zurückzuführen war;
- beim <sup>33</sup>P-Postlabelling-Test *in vitro* in V79-Zellen das einzige positive Ergebnis bei hochtoxischen Konzentrationen beobachtet wurde, die *in vivo* nicht erreichbar sind;
- beim <sup>32</sup>P-Postlabelling-Test in Mäuseknochenmark und -leber selbst mit Dosen über der niedrigsten positiven Dosis, die Mikrokerne induzierte, keine DNA-Veränderungen gezeigt wurden.

Der Antragsteller stimmte (mit der Ad-hoc-Sachverständigengruppe) überein, dass:

- es nur wenige Publikationen über die DNA-Reaktivität von Fluorchinolonen gibt und deshalb die Ergebnisse mit Pradofloxacin nicht leicht in einen Zusammenhang gestellt werden können;

- die *In-vitro*-Studie in V79-Zellen (aus den oben angegebenen Gründen) eigentlich überhaupt nicht zum besseren Verständnis der Genotoxizität beitrug und keine hilfreiche Studie war.

### **Standpunkt des CVMP:**

Die Studien mit Pradofloxacin und Adenosin legen nahe, dass Pradofloxacin kein starkes Elektrophil ist, doch die Ausschussmitglieder konnten eine gewisse Interaktion mit DNA auf andere Art und Weise nicht ausschließen.

Der CVMP war sich einig, dass der ursprüngliche Datensatz nicht eindeutig auf eine unmittelbare DNA-Reaktivität von Pradofloxacin hindeutet (was auch für andere Gyrase- und Topoisomerasehemmer gilt), und räumte ein, dass es nur wenige publizierte Daten über die Bildung von Addukten mit anderen Fluorchinolonen und Topoisomerasehemmern gibt. Die vorgelegten *In-vitro*-<sup>33</sup>P-Postlabelling-Daten wurden nicht als hilfreicher Beitrag zur Bewertung der Genotoxizität von Pradofloxacin betrachtet. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass:

- Adduktdaten für andere Fluorchinolone und Topoisomerase-II-Hemmer fehlen;
- keine Standardmethoden (insbesondere PAGE anstelle der 4-dimensionalen DC) in der *In-vitro*-Studie verwendet wurden;
- unklare Ergebnisse nicht auf Reproduzierbarkeit getestet wurden;
- eine qualitative anstelle einer quantitativen Methode verwendet wurde.

Die *In-vivo*-<sup>32</sup>P-Postlabelling-Daten zeigen nicht dieselben technischen Mängel wie die *In-vitro*-Studie, doch das Fehlen weiterer publizierter Adduktdaten für Fluorchinolone bedeutet, dass diese Daten nicht helfen, dieses Fluorchinolons in Relation zu anderen Fluorchinolonen und Säuger-Topoisomerasehemmern zu stellen.

Nach Ansicht des CVMP leisteten der UDS- und der Comet-Test keinen Beitrag zur Bewertung der Genotoxizität, weil:

- die Probenahme im Comet-Test ohne UV-Bestrahlung sehr früh erfolgte (gemessen an den empfohlenen 2 bis 4 Stunden bzw. 12 bis 16 Stunden), was bei Verwendung als Kontrolle für die UV-bestrahlten Tiere als adäquat betrachtet wird, für eine Verwendung in einem Standardtest jedoch zu früh ist.
- der UDS-Test allgemein nicht als sensitiv für Klastogene gilt, weil größere DNA-Schäden erwartungsgemäß über andere Mechanismen repariert werden (z. B. Rekombinationsreparatur) und nicht überwiegend durch Exzisionsreparatur.

Der CVMP war der Ansicht, dass Pradofloxacin seine genotoxischen Wirkungen nicht durch direkte Interaktion mit der DNA zu entfalten scheint. Der CVMP blieb jedoch beunruhigt darüber, dass – was auch immer der(die) Nicht-DNA-Angriffspunkt(e) ist(sind) – die Folgen eine Reihe von DNA-Läsionen sind, die zu einem Spektrum von genotoxischen Veränderungen führen, das von Genmutationen bis hin zu strukturellen Chromosomenaberrationen reicht.

Substanzen, die DNA als sekundäre Wirkung schädigen, stellen dennoch ein genotoxisches Risiko dar, wenn Gewebeexpositionen erreicht werden, die diese Wirkung ausüben.

Pradofloxacin ist *in vivo* genotoxisch bei Plasmaexpositionen, die weniger als 10-mal so hoch wie die zu erwartenden therapeutischen Expositionen sind. In Anbetracht der Variabilität zwischen den Spezies ist der CVMP der Ansicht, dass genotoxische Wirkungen bei den Zielspezies daher nicht ausgeschlossen werden können.

**Versagungsgrund 2: Auch wenn eine Schwellenwirkung akzeptiert worden sei, würde bei den vorgeschlagenen Dosierungsraten kein adäquater Sicherheitsabstand in Bezug auf die Klastogenität sichergestellt.**

**Standpunkt des Antragstellers:**

Pradofloxacin stellt nach Ansicht des Antragstellers keine relevante genotoxische/karzinogene Gefahr dar, weil:

- seine Wirkungsweise die Topoisomerase-II-Hemmung ist und diese allein für die Genotoxizität verantwortlich ist;
- seine Wirkungsweise die Bestimmung einer Schwellendosis ermöglicht;
- die Exposition in Höhe der Benchmarkdosis an der unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für den Mikrokerntest in demselben Bereich lag wie die Exposition in den Zieltier-Sicherheitsstudien mit dem 5fachen der therapeutischen Dosis für 3 Monate bei Hunden und 3 Wochen bei Katzen;
- in Sicherheitsstudien bei den Zieltieren keine zytotoxischen Wirkungen in Knochenmark oder Hoden auftraten;
- keine präneoplastischen Veränderungen nach 3 Monaten bei Mäusen, Ratten und Hunden zu beobachten waren;
- kein bedenkliches karzinogenes Potenzial bei anderen Fluorchinolonen, die in der EU auf dem Markt sind, bekannt ist;
- die Dosisverhältnisse (hohe Dosis in Karzinogenitätsstudien/therapeutische Dosis) auf der Basis eines  $\text{mg}/\text{m}^2$ -Vergleichs im Bereich von 0,4 – 48 liegen;
- das Präparat nur kurzzeitig angewendet wird.

**Standpunkt des CVMP:**

Der CVMP akzeptierte, dass der Mechanismus bzw. die Mechanismen der erhöhten Genotoxizität von Pradofloxacin wahrscheinlich auf der Hemmung der Topoisomerase(n) beruht (beruhen) und deshalb wahrscheinlich einen Schwellenwert aufweist (aufweisen), doch es ist unklar, ob eine oder mehrere Topoisomerasen gehemmt werden oder ob für alle derselbe Schwellenwert gilt.

Der Gruppe bereitete jedoch Sorge, dass aufgrund der positiven *In-vivo*-Mikrokernreaktion der Sicherheitsabstand (margin of safety - MOS) für Pradofloxacin nur 3 bis 6 beträgt, selbst ohne die zusätzlichen Sicherheitsfaktoren für die Inter- und Intra-Spezies-Variabilität. Obwohl die Behandlungsdauer bei den Zieltierarten kurz sein wird, können die empfohlenen Dosen (z. B. bei kleineren Tieren) überschritten werden, und zudem können die Behandlungen wiederholt werden. Somit ist die Möglichkeit, dass DNA-schädigende Expositionen bei den Zieltierarten erreicht werden, nicht auszuschließen.

Die Sicherheitsabstände waren aus dem Maus-Mikrokerntest abgeleitet worden. Während qualitative Unterschiede zwischen Spezies unwahrscheinlich sind, könnten jedoch quantitative Unterschiede bestehen, da unklar ist, ob die Maus die empfindlichste Spezies für die Bestimmung der *In-vivo*-Genotoxizität ist (d. h. andere Spezies, wie z. B. die Ratte, hätten bei niedrigeren Expositionen positive Mikrokern-Reaktionen zeigen können). Zudem induziert Pradofloxacin *in vitro* Genmutationen, und dies ist nicht *in vivo* untersucht worden. Auch wenn es also Schwellenwerte für andere genotoxische Endpunkte *in vivo* gibt, so ist dennoch unklar, in welchem Verhältnis sie zu den Zieltierexpositionen stehen. Die Unzulänglichkeit des Comet-Assays und die fehlende Relevanz des UDS-Tests helfen diesbezüglich nicht.

Da sich das Genotoxizitätsprofil von Pradofloxacin von dem anderer in Verkehr befindlicher Fluorchinolone unterscheidet und sein genotoxisches Profil nicht vollständig mit der Topoisomerase-II-Hemmung erklärbar ist, legt dieses fehlende Verständnis des zugrunde liegenden Mechanismus nahe, dass genotoxische Wirkungen in Zieltierarten nicht auszuschließen sind.

Abschließend wandte der CVMP ein, dass angesichts dessen, dass Pradofloxacin hinsichtlich der Genotoxizität zu den potenteren Fluorchinolonen gezählt werden kann und in Dosen, die keine Knochenmarktoxizität induzieren, *in vivo* positiv ist, die Sicherheitsabstände von 3 bis 6 als zu klein betrachtet werden, um mögliche genotoxische Wirkungen in Zieltierarten auszuschließen.

Aufgrund der obigen Ausführungen könnten die potenziellen Auswirkungen auf Zieltiere unter anderem auch genetische Defekte sein, die zu Karzinogenität, Keimzelldefekten und anderen Mutationen führen könnten.

### **Versagungsgrund 3: Es sind keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt worden.**

#### **Standpunkt des Antragstellers:**

Der Antragsteller war der Ansicht, dass Pradofloxacin in therapeutischen Konzentrationen bei Hunden und Katzen kein Risiko für eine Tumorentwicklung zeigt.

Der Antragsteller vertritt den Standpunkt, dass es keine bekannten Karzinogene unter den derzeit in Verkehr befindlichen Fluorchinolonen gibt. Einige Kurzzeit-Initiator/Promotor-Studien waren durchgeführt worden und hatten ebenfalls nicht zur Tumorentwicklung geführt, doch es wurde eingeräumt, dass einige Säuger-Topoisomerasehemmer, wie z. B. Amsacrin und Genistein, sehr wohl Tumoren induzieren. Deshalb lassen die fehlenden Karzinogenitätsdaten keine Aussagen darüber zu, ob Pradofloxacin eher mit einem herkömmlichen Gyrasehemmer oder eher mit einem Säuger-Topoisomerase-II-Hemmer vergleichbar ist.

#### **Standpunkt des CVMP:**

Die fehlenden Karzinogenitätsdaten tragen zu einem lückenhaften toxikologischen Profil von Pradofloxacin bei, doch der CVMP war sich einig, dass die toxischen Wirkungen von Fluorchinolonen es erschweren könnten, eine gründliche Karzinogenitätsstudie durchzuführen und damit Daten von ausreichend hohen Expositionen zu liefern, um akzeptable Sicherheitsabstände abzuleiten.

Was das Argument des Antragstellers betrifft, dass es keine bekannten Karzinogene unter den in Verkehr befindlichen Fluorchinolonen gibt, so besagt dies nicht, dass noch nie positive Ergebnisse für Fluorchinolone gewonnen wurden, die später nicht auf den Markt gebracht wurden. Es ist durchaus möglich, dass positive Ergebnisse dazu geführt haben, dass letztendlich kein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurde.

Die Ausschussmitglieder stellten fest, dass die 90-Tages-Toxizitätsdaten bei Ratten und Mäusen sowie die 90-tägige Zieltier-Sicherheitsstudie bei Hunden keine Hinweise auf präneoplastische Läsionen ergaben, doch man war sich einig, dass diese Expositionsdauer für alle bis auf die potentesten Karzinogene, insbesondere beim Hund, zu kurz waren und dass die kleinen Tiergruppengrößen den Nachweis fast aller Wirkungen, mit Ausnahme der stärksten, ausschließen.

### **Versagungsgrund 4: Mangels eindeutig nachgewiesener Sicherheit stellt das klastogene, potenziell mutagene und potenziell karzinogene Profil von Pradofloxacin ein Problem sowohl für die Zielspezies als auch für Anwender dar.**

#### **Standpunkt des Antragstellers:**

Der Antragsteller erklärte, dass es keine bekannten veterinärmedizinischen Fluorchinolone auf dem Markt gibt, die *in vivo* genotoxisch sind. Der Antragsteller führte Gemifloxacin (in der EU nicht auf dem Markt, jedoch *in vivo* positiv) zum Vergleich der Mikrokerne induzierenden Wirkung und zum Vergleich der Plasma-Expositionswerte an. Außerdem legte der Antragsteller Daten aus unternehmensinternen Studien vor, nach denen Trovafloxacin und Clinafloxacin *in vivo* bei ähnlichen Expositionen wie Pradofloxacin Mikrokerne induzieren.

Es wurde angeführt, dass Mikrokerne nur bei Dosen induziert wurden, die zytotoxisch für das Knochenmark waren.

Bezüglich der Frage des CVMP an den Antragsteller zu den HPRT-Mutationsdaten erklärte der Antragsteller, dass die meisten Fluorchinolone positiv für HPRT-Mutationen sind.

Ein wichtiger Punkt, der vom Antragsteller angeführt wurde (und mit dem auch die Ad-hoc-Sachverständigengruppe und der CVMP übereinstimmen), ist, dass es sehr wenige Vergleichsdaten über Fluorchinolone gibt, die parallel bei denselben Tieren oder denselben Zellkultursystemen getestet wurden.

Bezüglich der Anwendersicherheit bestehen nach Ansicht des Antragstellers aufgrund dessen, dass die Genotoxizität von Pradofloxacin mit der Topoisomerase-II-Hemmung zusammenhängt, keine Bedenken hinsichtlich menschlicher Expositionen, keine Bedenken in Bezug auf die Karzinogenität beim Zieltier, und der Schwellenwert (NOEL im Mikrokerntest) wurde auf mehr als 4000 mal so hoch wie die menschliche Worst-Case-Exposition (gemäß der Berechnung des Berichterstatters in der Liste der offenen Fragen) geschätzt.

### **Standpunkt des CVMP:**

Es wurde akzeptiert, dass die meisten oder alle Fluorchinolone Mutationen im Ames-Stamm TA102 induzieren und dass die Daten dieses Stamms keine Unterscheidung hinsichtlich des Gesamtrisikos ermöglichen.

In Anbetracht der Bedenken bezüglich der Genotoxizität gaben die Wirkungen, die bei UV-A-Bestrahlung zu beobachten waren, keinen zusätzlichen Grund zu Bedenken hinsichtlich einer Photogenotoxizität. Der CVMP hielt die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) vorgeschlagenen Warnhinweise für ausreichend.

Bezüglich der Fluorchinolone mit bekanntem genotoxischem Profil (einschließlich derjenigen, die im Laufe der Arzneimittelentwicklung oder des Zulassungsprozesses scheiterten) befindet sich Pradofloxacin eindeutig am potenten Ende des Genotoxizitätsspektrums. Doch von den Fluorchinolonen, die derzeit in der EU auf dem Markt sind, ist keines *in vivo* positiv\* – diesbezüglich unterscheidet sich Pradofloxacin. In vieler Hinsicht (HPRT-Mutationen, *In-vitro*-Klastogenität bei relativ niedrigen Konzentrationen, *in vivo* positiv für Mikrokerne) zeigt Pradofloxacin ein Genotoxizitätsprofil, das eher mit dem eines zytostatischen Topoisomerase-II-Hemmers als mit dem eines der gegenwärtig in der EU zugelassenen Fluorchinolon-Antibiotika vergleichbar ist, und ist daher unter die potenteren Fluorchinolone einzureihen.

[\*HINWEIS: Die Arbeit von Mukherjee, derzufolge Ciprofloxacin positiv für Mikrokerne ist, wird als nicht robust gewertet, und in strengeren Studien war Ciprofloxacin bei hohen Expositionen negativ für Mikrokerne.]

Es wurde außerdem festgestellt, dass es für viele verschiedene Fluorchinolone keine erkennbaren Korrelationen zwischen den verfügbaren Daten über die Topoisomerasehemmung, die *In-vitro*-Klastogenität und die *In-vivo*-Induktion von Mikrokernen gibt. Obwohl sich gezeigt hat, dass Pradofloxacin in azellulären *In-vitro*-Tests die Säuger-Topoisomerase II hemmt, ist nicht bekannt, ob die Substanz auch andere Topoisomerasen hemmt und ob dies zu ihrem verstärkten genotoxischen Profil beiträgt.

Bezüglich der Strukturanalyse hatte der CVMP Bedenken wegen der deutlich unterschiedlichen Genotoxizitätsprofile von Moxifloxacin und Pradofloxacin in Säugetiersystemen in Anbetracht ihrer Strukturähnlichkeiten und der ähnlichen Hemmung der bakteriellen DNA-Gyrase und der Säuger-Topoisomerase II. Es gab keine Erklärung für diese Unterschiede. Wenn die Genotoxizität eng mit der Hemmung der Topoisomerase II zusammenhängt, wären ähnliche Genotoxizitätsprofile für Moxifloxacin und Pradofloxacin zu erwarten. Die vom Antragsteller als Erklärung für die

Unterschiede in der *In-vivo*-Induktion von Mikrokernen angeführten Unterschiede in der Knochenmarkexposition konnten nicht durch Daten gestützt werden. Daten anderer Fluorchinolone zeigen sogar, dass *in vitro* stark klastogene Substanzen selbst bei erheblicher Exposition (deutlich über der niedrigsten beobachteten wirksamen Konzentration (lowest observed effective concentration - LOEC) für die *In-vitro*-Klastogenität) *in vivo* negativ für Mikrokerne waren.

Bezüglich des Mikrokerntests waren die Mitglieder des Ausschusses der Ansicht, dass keine erkennbare Toxizität bei 320 und 640 mg/kg auftrat und doch eine signifikante Zunahme der Häufigkeit von Mikrokernen zu beobachten war. Diese Schlussfolgerung stützte sich auf (i) die fehlenden gleichzeitigen Kontrolldaten für die Probenahmen nach 16 und 48 h, (ii) die Tatsache, dass die historischen Kontroll-PCE/NCE-Quotienten des Antragstellers für die Probenahme nach 24 h im Bereich von etwa 0,75 bis 1,5 lagen und dies die PCE/NCE-Quotienten nach 24 h bei 320 und 640 mg/kg Pradofloxacin umfasste.

Der CVMP war sich einig, dass Pradofloxacin *in vivo* in Dosen, die nicht zytotoxisch für das Knochenmark waren, Mikrokerne induzierte. In dieser Hinsicht unterscheidet sich Pradofloxacin von anderen Fluorchinolonen einschließlich Gemifloxacin (in der EU nicht auf dem Markt), das Mikrokerne in Dosen induziert, die zytotoxisch für das Knochenmark sind. Außerdem wurde festgestellt, dass Gemifloxacin in der EU nicht in Verkehr ist und dass die Ad-hoc-Sachverständigengruppe (während der Anhörung) vom Antragsteller darüber informiert worden war, dass der Sicherheitsabstand für die Anwendung von Gemifloxacin beim Menschen in den USA lediglich 3 beträgt.

Bezüglich der HPRT-Mutationsdaten kam der CVMP zu dem Schluss, dass die meisten in der EU in Verkehr befindlichen Fluorchinolone keine HPRT-Mutationen induzieren.

### **Nutzen-Risiko-Erwägungen:**

#### **Standpunkt des Antragstellers:**

Nach Ansicht des Antragstellers hat Pradofloxacin im Vergleich zu anderen Fluorchinolonen ein sehr günstiges Sicherheitsprofil hinsichtlich der:

- Sicherheitspharmakologie – keine Krampfwirkung/keine Induktion von Hypo- oder Hyperglykämien/keine Wirkungen auf die QT-Verlängerung;
- subchronischen Toxizitätsstudien (2 Nagerspezies und relativ hohe Dosen) – induzierte keine Zeichen einer Zytoorganotoxizität/keine präneoplastischen Veränderungen nach 3-monatiger Behandlung.

Zieltier-Sicherheitsstudien zeigten, dass Pradofloxacin keine klinischen Zeichen einer Organtoxizität in 5facher Überdosierung und 3facher Behandlungsdauer, keine Zeichen einer Retinotoxizität bei Katzen und keine Zeichen einer Chondrotoxizität bei Katzen verursachte.

Veraflox hat einen ausreichenden Sicherheitsabstand hinsichtlich der Exposition (5fache Überdosierung und 3fache Behandlungsdauer bei den Zieltieren zeigt keine Toxizität). Alle Sicherheitsstudien bei den Zieltieren zeigten kein Risiko einer Überdosierung.

#### **Standpunkt des CVMP:**

Der CVMP erkannte an, dass Pradofloxacin ein wirksames Antibiotikum ist und gewisse Vorteile bietet, war jedoch der Ansicht, dass sein Genotoxizitätsprofil im Vergleich zu anderen Fluorchinolonen, die in der EU in Verkehr sind, insgesamt ungünstig ist, insbesondere weil:

- Pradofloxacin nicht die typischen Eigenschaften anderer in Verkehr befindlicher Fluorchinolone aufweist und ein Genotoxizitätsprofil zeigt, das eher mit dem von Säuger-Topoisomerasehemmern, die als Krebsmedikamente eingesetzt werden, als mit dem der in Verkehr befindlichen Fluorchinolon-Antibiotika vergleichbar ist.

- der Mechanismus dieser erhöhten Genotoxizität, insbesondere im Vergleich zu dem Strukturanalogen Moxifloxacin, nicht bekannt ist, jedoch möglicherweise auf Wirkungen auf andere Isoformen der Topoisomerase II oder auf andere Topoisomerase-Enzyme zurückzuführen ist, allerdings nach Ansicht des Ausschusses nicht auf ein Potenzial zur Induktion von DNA-Addukten zurückgeführt wurde.
- die positiven *In-vivo*-Mikrokern-Ergebnisse bei Expositionen, die nicht als toxisch für das Knochenmark betrachtet wurden, Pradofloxacin von allen anderen auf dem Markt befindlichen Fluorchinolonen einschließlich Gemifloxacin (das in der EU nicht in Verkehr ist) unterscheiden.
- in Anbetracht der obigen Ausführungen, der Möglichkeit, dass die Maus möglicherweise nicht die empfindlichste Spezies für die Induktion einer *In-vivo*-Genotoxizität ist und dass die Induktion von Mikrokernen möglicherweise nicht der empfindlichste *In-vivo*-Endpunkt ist, die Sicherheitsabstände für die veterinärmedizinische Anwendung als zu klein betrachtet werden, um die Möglichkeit genotoxischer Wirkungen bei Zieltierarten auszuschließen.

### **SCHLUSSFOLGERUNG ZUM NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS UND EMPFEHLUNG DES CVMP:**

Nach Berücksichtigung der verfügbaren Daten, die mit dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurden, der ausführlichen Begründung des Antragstellers für die erneute Überprüfung, der Antworten des Antragstellers auf die Liste der Fragen des CVMP an den Antragsteller, des Berichts von der Sitzung der Ad-hoc-Sachverständigengruppe an den CVMP sowie der Anhörung des Antragstellers kam der CVMP nach Abschluss der erneuten Überprüfung zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Veraflox für das beantragte Anwendungsgebiet negativ bleibt und er deshalb die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Veraflox nicht empfehlen kann.

#### Literatur:

- Mukherjee A., Sens S. und Agarwal K. (1993)  
Mutation Research 301 (1993), 87-92. ID 29274