

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung, Antragssteller/Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart
Belgien	GLOBAL VET HEALTH SL C/Capçanes n°12-bajos Polígono Agro-Reus 43206 Reus SPANIEN	QUINOFLOX 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen, Ersatzhühner, Masthähnchen-Elterntiere), Kaninchen
Zypern	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Pujades, 11-12 08140 Caldes de Montbui Barcelona SPANIEN	Κ-Flox 100mg/ml Πόσιμο διάλυμα για ορνίθια κρεοπαραγωγής και κουνέλια	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen), Kaninchen
Spanien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. La Selva, 135 17170 Amer SPANIEN	HIPRALONA ENRO - S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Geflügel (Hühner und Truthühner), Kaninchen
Spanien	UNIVERSAL FARMA, S.L. Gran Via Carlos III 98 - 7ª 08028 Barcelona SPANIEN	LEVOFLOK® 100 mg/ml Oral solution for chickens and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen
Spanien	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Pujades, 11-12 08140 Caldes de Montbui Barcelona SPANIEN	K-FLOX 100 mg/ml Oral Solution for chickens and rabbits.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen
Spanien	Global Vet Health, SL Capcanes, 12 bajos Polígono Agro-Reus 43206 Reus SPANIEN	QUINOFLOX 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen
Spanien	SP VETERINARIA Ctra.Reus-Vinyols, Km, 43330 Ruidoms SPANIEN	COLMYC -C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Geflügel (Hühner und Truthühner), Kaninchen

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart
Frankreich	GLOBAL VET HEALTH SL c/Capçanes, n°12-bajos. Polígono Agro-Reus. 43206 Reus SPANIEN	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen, Ersatzhühner, Masthähnchen- Elterntiere), Kaninchen
Italien	GLOBAL VET HEALTH, S.L. Capsanes, 12 - Polígono Agro-Reus E-43206 - REUS (Tarragona) SPANIEN	QUINOLCEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen
Italien	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Pujades, 11-12 08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona) SPANIEN	K-FLOX 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen
Italien	VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L. Les Corts, 23 08028 – BARCELONA SPANIEN	NIFLOX 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen
Polen	Medivet S.A. Szkolna 17 63-100 Śrem POLEN	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacinum	100mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen
Portugal	GLOBAL VET HEALTH SL C / Capçanes n ° 12-bajos Polígono Agro-Reus 43206 Reus SPANIEN	Quinoflox 100 mg / ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen, Ersatzhühner, Masthähnchen- Elterntiere) und Kaninchen
Portugal	VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L. Les Corts, 23 08028 Barcelona SPANIEN	LEVOFLOK® 100 mg/ml Solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen), Kaninchen

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart
Portugal	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Pujades, 11-12 08140 Caldes de Montbui Barcelona SPANIEN	K-FLOX 100 mg/ml Solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen), Kaninchen
Portugal	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos Farmacêuticos e Cosméticos SA Av. Infante D. Henrique n°333 H 3° Piso Esc. 411800-282 Lisboa PORTUGAL	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen), Kaninchen
Portugal	VETLIMA Sociedade Distr. Produtos Agro- Pecuários LDA. Centro Empresarial da Rainha Lote 27 2050-501 Vila Nova Da Rainha PORTUGAL	VETAFLOX 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Lösung zum Eingeben	Hühner (Masthähnchen), Kaninchen
Vereinigtes Königreich	Global Vet Health S.L. Calle Capcanes n12 Bajos Poligono Agro-Reus 43206 Reus SPANIEN	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner, Kaninchen

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika, die für die Anwendung bei Kaninchen angezeigt sind (siehe Anhang I)

1. Einführung

HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika enthalten den Wirkstoff Enrofloxacin und sind bei Kaninchen für die Behandlung von Atemwegsinfektionen angezeigt, die durch *Pasteurella multocida* verursacht werden. Die Darreichungsform ist eine Lösung zum Eingeben, die mit dem Trinkwasser verabreicht wird. Die Dosis beträgt 10 mg Enrofloxacin pro kg Körpergewicht (KG) über fünf Tage. Enrofloxacin ist ausschließlich für die Anwendung bei Tieren bestimmt.

Am 30. September 2011 leitete Frankreich ein Verfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung für das Tierarzneimittel HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika ein, die für die Anwendung bei Kaninchen bestimmt sind.

Die von Frankreich erhobenen Bedenken bestanden darin, dass die Anwendung von HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika bei der Kaninchenmast die Resistenz von *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* gegenüber Enrofloxacin erhöhen könnte. Frankreich vertrat die Ansicht, dass diese Resistenzen möglicherweise direkt oder indirekt auf den Menschen übertragen werden und eine potenziell schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen könnten, da Enrofloxacin zur Familie der Fluorchinolone zählt, die als eine für die Gesundheit der Menschen entscheidende Antibiotikagruppe gilt.

Der CVMP wurde um ein Gutachten zu der Frage ersucht, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika bei der Anwendung bei Kaninchen positiv ist und ob die Einführung derart wichtiger Antibiotika durch orale Verabreichung in Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, im Einklang mit den geltenden Empfehlungen zu einer vorsichtigen Anwendung von Antibiotika steht (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005)¹. Der Ausschuss wurde zudem um eine Empfehlung zu der Frage ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten.

2. Diskussion

Enrofloxacin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Fluorchinolone, die von der WHO als eine für die menschliche Gesundheit besonders wichtige antimikrobielle Wirkstoffklasse eingestuft wurden (Critically important antimicrobials for human medicine, WHO/AGISAR, Kopenhagen, 2009). Es ist von großer Bedeutung, dass diese Antibiotika in der Veterinär- und der Humanmedizin entsprechend den Prinzipien einer verantwortlichen Verwendung eingesetzt werden, um die Wirksamkeit dieser Substanzen zu erhalten und die Entwicklung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen auf ein Minimum zu begrenzen.

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ist ein Risiko für die Zieltierarten, da sich daraus ein Mangel an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten ergeben kann, sowie für den Menschen, da resistente Bakterien von Tieren auf Menschen übertragen werden können. Die Bewertung des mit Antibiotikaresistenzen verbundenen Risikos muss beide Wirkungen berücksichtigen, sowohl die auf die Zieltierspezies als auch die beim Menschen.

¹ CVMP Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007) (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf

Die Übertragung resistenter Bakterien von Tieren auf Menschen kann durch den Verzehr von Fleisch, das mit enterischen Zoonose-Bakterien, wie beispielsweise *E. coli*, belastet ist, oder durch direkten Kontakt mit Tieren (Hautkrankheiten), wie im Fall von *S. aureus*, erfolgen.

Verfügbare Daten

Wirksamkeit bei Zieltieren

Die pharmakokinetisch-pharmakodynamische Beziehung wurde in Bezug auf die Dosierungsschemata der vorgelegten klinischen Studien diskutiert.

Aus einer Vergleichsstudie zu den Plasmaspiegeln von Enrofloxacin und seines Metaboliten Ciprofloxacin während der Behandlung mit dem Tierarzneimittel in Dosen von 5 und 10 mg/kg KG Enrofloxacin, das mit dem Trinkwasser über fünf aufeinanderfolgende Tage verabreicht wurde, ergab sich die Schlussfolgerung, dass die wirksame Dosis für Enrofloxacin zur Behandlung von durch *P. multocida* verursachten Atemwegsinfektionen bei Kaninchen 10 mg/kg KG beträgt. Die Behandlung hatte keinen Einfluss auf die zu erwartende Wasseraufnahme durch die Tiere (etwa 100 ml/kg KG). Daher konnte den Tieren die angezeigte Dosis Antibiotikum zugeführt werden.

Es wurde eine zweite pharmakokinetische Studie zur Bestätigung der Dosis durchgeführt. Diese führte zu der Schlussfolgerung, dass das optimale Dosisregime zur Behandlung von durch *P. multocida* verursachten Atemwegsinfektionen bei Kaninchen 10 mg/kg KG über fünf aufeinanderfolgende Tage ist.

Die Wirksamkeit des Tierarzneimittels wurde in einer entsprechend der Guten Klinischen Praxis ordnungsgemäß durchgeführten Studie nachgewiesen.

Es wurde darüber hinaus eine vergleichende Prüfung der veröffentlichten Daten vorgelegt. Die Daten aus der veröffentlichten Literatur (RESAPATH-Jahresberichte) zeigen bei Kaninchen eine hohe Empfindlichkeit von *P. multocida*-Stämmen gegenüber Enrofloxacin (100 % bzw. 99 % in den Jahren 2009 bzw. 2010). Leider liegen zu den Interpretationskriterien, die bei den RESAPATH-Jahresberichten angewendet wurden, keine ausreichenden Informationen vor.

Darüber hinaus wurden einige Studien zur Empfindlichkeit verschiedener Feldstämme von *P. multocida* gegenüber Enrofloxacin vorgelegt. Aus den Daten zur Empfindlichkeit gegenüber Enrofloxacin einer im Jahr 2005 in Spanien durchgeführten Studie geht hervor, dass die MHK_{90} bei 0,06 µg/ml lag. Es wurden MHK -Daten zu verschiedenen *P. multocida*-Isolaten vorgelegt, die 2006 und 2007 aus klinischen Proben von 30 Kaninchenzuchtbetrieben in Spanien gewonnen worden waren. Der Großteil der ermittelten MHK -Werte lag oberhalb des für Wildtyp-Isolate erwarteten Bereichs, wobei Daten des EUCAST (Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit) zeigen, dass der Bereich der MHK von Enrofloxacin beim Wildtyp des Zielerregers *P. multocida* zwischen 0,004 und 0,03 µg/ml liegt. Zwischen 2009 und 2011 wurde die Empfindlichkeit verschiedener Stämme von *P. multocida* in Spanien untersucht. Die Ergebnisse des Antibiogramms zeigten, dass von 61 *P. multocida*-Isolaten 61 gegenüber Enrofloxacin empfindlich waren. Bei einer weiteren, im Jahr 2011 in Spanien durchgeführten Studie, in der die Entwicklung des Resistenzniveaus untersucht wurde, betragen die MHK_{50} und die MHK_{90} der untersuchten Stämme von *P. multocida* 0,125 bzw. 0,380 µg/ml. Von den untersuchten Stämmen waren 86,67 % empfindlich gegenüber Enrofloxacin, 10 % zeigten intermediäre Empfindlichkeit und 3,33 % waren resistent. Diese beobachtete Abnahme der Empfindlichkeit lässt sich entweder durch methodologische Faktoren erklären oder sie spiegelt eine tatsächliche Abnahme der Empfindlichkeit wider, die mit dem Einsatz von Enrofloxacin bei Kaninchen und anderen Tierspezies in Zusammenhang stehen könnte.

Zusammenfassend kann der Schluss gezogen werden, dass derzeit die Empfindlichkeit hoch genug ist, um eine adäquate Behandlung gegen das Zieltierpathogen *Pasteurella* zu erlauben. Jedoch zeigen die

Daten, dass die Verwendung von Enrofloxacin langfristig zu einer abnehmenden Wirksamkeit der Krankheitsbehandlung bei Kaninchen führen könnte, weshalb es wichtig ist, dass sein Einsatz auf Fälle beschränkt wird, wo dieser wirklich erforderlich ist, und mit Guter Tierhaltungspraxis kombiniert wird.

Risiken für die öffentliche Gesundheit aufgrund der Verbreitung resistenter Bakterien aus behandelten Tieren

Es wurden Daten aus den Jahresberichten von 2009 und 2010 des französischen Netzwerks zur Überwachung von Antibiotikaresistenzen pathogener Bakterien tierischen Ursprungs (RESAPATH) vorgelegt. Aus den RESAPATH-Jahresberichten geht hervor, dass bei Kaninchen das höchste Empfindlichkeitsniveau von *E. coli* gegenüber Enrofloxacin 90 % (2009) bzw. 85 % (2010) betrug. Im Fall von *S. aureus* waren 89 % (2009) bzw. 82 % (2010) der Bakterienisolate empfindlich gegenüber Enrofloxacin. Unglücklicherweise liegen zu den Interpretationskriterien, die bei den RESAPATH-Jahresberichten angewendet wurden, keine ausreichenden Informationen vor, sodass im Hinblick auf Trends der Resistenz von *E. coli* gegenüber Enrofloxacin bei Kaninchen im Vergleich zu anderen vorgelegten Resistenzstudien keine Schlüsse gezogen werden können.

Die horizontale und vertikale Übertragung von Resistenzen bei Geflügel und Schweinen ist unter Berücksichtigung der bei der Tiermast jeweils vorherrschenden besonderen Umstände untersucht worden (Petersen A et al², 2006, Belloc et al³, 2005, Lurette A et al⁴, 2009, Mathieu A⁵, 2011). Der aktuelle Kenntnisstand hinsichtlich des Auftretens von Antibiotikaresistenzen bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, und des Einflusses der Tiermast auf deren Übertragung ist unvollständig. Insbesondere wurde die Übertragung von Resistenzen bei Kaninchen nicht untersucht.

Daher liegen keine Daten vor, anhand derer die Risiken für die öffentliche Gesundheit, die durch den Verzehr von Kaninchenfleisch oder den Kontakt mit Kaninchen, die der Lebensmittelgewinnung dienen, entstehen, beurteilt werden könnten.

In Ermangelung von Daten speziell zur Übertragung resistenter Bakterien von Kaninchen auf Menschen wurde die Risikoanalyse, die an anderen Tierspezies durchgeführt wurde, bei denen Enrofloxacin eingesetzt wird (Geflügel und Schweine), auf Kaninchen extrapoliert.

Bei Kaninchen in Intensivhaltung wird in der Regel der gesamte Bestand behandelt, nicht das einzelne Tier, wodurch sich unter Umständen das Risiko der Entwicklung resistenter Bakterien erhöht. Dies ähnelt der Situation bei Geflügel, wo ebenfalls der gesamte Bestand behandelt wird. Die Verabreichung erfolgt bei Kaninchen auf oralem Weg über das Trinkwasser, also auf ähnliche Weise wie bei Geflügel. Bei Schweinen erfolgt die Verabreichung durch Injektion oder oral. Aus dem Verabreichungsweg lässt sich ableiten, dass das Risiko bei der Behandlung von Kaninchen ähnlich ist wie bei der von Geflügel.

Zum Verhalten bzw. zur Physiologie von Kaninchen gehört Koprophagie (Kotfressen), was hypothetisch gesehen einen Einfluss auf die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen haben kann. Die Verwendung von Fluorchinolonen bei Kaninchen könnte daher ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Antibiotikaresistenz mit sich bringen, jedoch ist dies ein theoretisches Risiko. Außerdem ist zu beachten, dass die Kaninchen bei Koprophagie die eigenen Faeces fressen, und es liegen keine Daten vor, anhand derer beurteilt werden kann, ob dies zu einer Erhöhung der Resistenz führen kann. Darüber hinaus scheint dieses Verhalten sofort zu erfolgen, was bedeutet, dass der Zeitraum, in dem

² Petersen A, Christensen JP, Kuhnert P, Bisgaard M, Olsen JE, 2006. Vertical transmission of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* within an integrated broiler operation. *Vet Microbiol.* (1-3):120-8. Epub 2006 May 2.

³ Belloc et al, 2005. Effect of quinolone treatment on selection and persistence of quinolone-resistant *Escherichia coli* in swine faecal flora. *J. Appl. Microbiol.*, 99, 954-959

⁴ Lurette. A. et al., Sensitivity analysis to identify key parameters influencing *Salmonella* infection dynamics in a pig batch. 2009, May 7, 258(1): 43-52. Epub 2009 Feb 6

⁵ Mathieu Andraud, Nicolas Rose, Michel Laurentie, Pascal Sanders, Aurélie Le Roux, Roland Cariolet, Claire Chauvin and Eric Jouy 2011. Estimation of transmission parameters of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* strain between pigs in experimental conditions. *Veterinary Research*, 42: 44 - <http://www.veterinaryresearch.org/content/42/1/44/#ins1>

die Faeces der Kaninchen während der Behandlung dem Antibiotikum Enrofloxacin ausgesetzt sind, nicht wesentlich länger ist als in Abwesenheit von Koprophagieverhalten.

Fluorchinolone sind auch für die Verwendung bei Rindern, Schweinen und Geflügel zugelassen. Diese Spezies liefern 85 %, Kaninchen dagegen nur 0,7 % des in Frankreich erzeugten Fleisches (EMA, 2011)⁶, obwohl Frankreich in der EU einer der Hauptproduzenten von Kaninchen ist. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Verwendung von Enrofloxacin bei Kaninchen verglichen mit der bei anderen Tierspezies den Einsatz von Enrofloxacin in der EU insgesamt nicht wesentlich erhöhen dürfte.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Nutzenabwägung

HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika enthalten 100 mg Enrofloxacin pro ml orale Lösung zur Anwendung im Trinkwasser. Die Tierarzneimittel sind zur Anwendung bei Hühnern, Puten und Kaninchen als Zielspezies zugelassen.

Bei Kaninchen sind diese Tierarzneimittel für die Behandlung von Atemwegserkrankungen angezeigt, die durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *P. multocida* verursacht werden.

Zur Bestätigung der adäquaten Dosis bei Kaninchen wurden zwei Studien durchgeführt, die zeigten, dass die optimale Dosis zur Behandlung von durch *P. multocida* verursachten Atemwegsinfektionen bei Kaninchen 10 mg/kg KG über fünf aufeinanderfolgende Tage beträgt. Der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels erfolgte unter Verwendung einer Dosis von 10 mg/kg KG über fünf Tage in einer entsprechend der Guten Klinischen Praxis ordnungsgemäß durchgeführten Studie, die die Anforderungen der Richtlinie 2001/82/EG und der relevanten Leitlinien erfüllte.

Risiken für die Tiergesundheit

Es wurden keine besonderen Risiken im Hinblick auf die Tiergesundheit festgestellt.

Risiken für die öffentliche Gesundheit

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Enrofloxacin bei Kaninchen wurden zwei Risiken für die öffentliche Gesundheit ausgemacht: (i) das Risiko einer Übertragung von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus* (MRSA) von Kaninchen auf Menschen, die mit diesen Tieren in Kontakt kommen, und (ii) das Risiko einer Ausbreitung von resistenten Zoonose-Bakterien und übertragbaren Resistenzgenen über die Nahrung, wie beispielsweise im Fall von Salmonellen und *E. coli*.

Hinsichtlich des erstgenannten Risikos stellt die Anwendung von Fluorchinolonen einen Risikofaktor für die Ausbreitung von MRSA dar, allerdings wäre dies hauptsächlich im Fall einer hohen Prävalenz von MRSA bei Tieren und/oder bei engem Kontakt zwischen Tieren und Menschen ein Problem. Die Tierarten, die für eine Ausbreitung von MRSA von Bedeutung wären, sind daher vor allem Schweine (hohe Prävalenz) und Haustiere (enger Kontakt). Fluorchinolone sind seit vielen Jahren für die Anwendung bei diesen Tierarten zugelassen. Angesichts des Umfangs der Kaninchenmast ist das Risiko im Fall intensiv gehaltener Kaninchen verglichen mit dem bei den anderen Tierarten wahrscheinlich gering und es wurden keine Maßnahmen zur Minimierung des von dieser Tierart ausgehenden Risikos für eine Übertragung von MRSA als notwendig erachtet.

Bei dem zweitgenannten Risiko, der Ausbreitung von resistenten Zoonose-Bakterien und Resistenzgenen über die Nahrung, handelt es sich um ein gut beschriebenes Risiko, für das der CVMP

⁶ EMA document on Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (2005-2009)' (EMA/238630/2011). (2011) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112309.pdf

im November 2006 Maßnahmen zur Risikominderung⁷ empfohlen hat. Es liegen keine Daten vor, die es dem Ausschuss ermöglichen würden, das Risiko allein für Kaninchen abzuschätzen, anhand der Informationen für Geflügel und Schweine kann jedoch eine Extrapolation vorgenommen werden.

Es wird angenommen, dass das Risiko auf der Ebene des einzelnen Tieres bei Kaninchen größer ist als bei anderen Spezies. Kaninchen werden in kontinuierlichen Systemen gezüchtet, in denen resistente Bakterien über längere Zeiträume persistieren könnten, wegen des geringen Verzehrs von Kaninchenfleisch dürfte das Risiko insgesamt jedoch gering bleiben. Ein weniger gut charakterisiertes und möglicherweise etwas höheres Risiko als das bei anderen Spezies kann im Fall einer Spezies mit geringer kommerzieller Bedeutung unter Umständen akzeptabel sein.

Nutzen-Risiko-Bewertung insgesamt

Unter Berücksichtigung der obigen Argumentation kam der Ausschuss zu der Auffassung, dass die Rücknahme oder Verweigerung der Zulassung für die Anwendung dieser Arzneimittel bei Kaninchen als nicht verhältnismäßig anzusehen wäre, da dies die Verfügbarkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei dieser Tierart von geringer kommerzieller Bedeutung in Fällen, in denen andere Antibiotika nicht angewendet werden können oder nicht ausreichend wirksam sind, begrenzen würde. Einschränkungen in Bezug auf die Verfügbarkeit von Antibiotika für Kaninchen könnten zu Problemen hinsichtlich der Tiergesundheit und des Tierschutzes führen.

Darüber hinaus wäre als Folge der eingeschränkten Verfügbarkeit mit Off-Label-Anwendung zu rechnen, was die korrekte Überwachung der Anwendung und die Meldung von Nebenwirkungen stören würde. Es wird anerkannt, dass die begrenzte Verfügbarkeit von zugelassenen Tierarzneimitteln, die als Wirkstoff ein Erstlinien-Antibiotikum enthalten, die Befolgung der Empfehlungen zu Fluorchinolonen sowie der Empfehlung erschwert, dass es wünschenswert ist, anstelle von Fluorchinolonen Antibiotika zu verwenden, bei denen die Wahrscheinlichkeit, eine für die öffentliche Gesundheit bedenkliche Resistenz zu verursachen, geringer ist.

In das Verfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für alle Tierarzneimittel, die Chinolone, einschließlich Fluorchinolone, enthalten und für die Anwendung bei Tieren vorgesehen sind, die der Lebensmittelgewinnung dienen (EMEA/V/A/049), waren auch HIPRALONA ENRO-S und seine Generika einbezogen, und für diese Arzneimittel sind bereits entsprechende Warnhinweise empfohlen worden.

Die Empfehlungen und Warnhinweise zur vorsichtigen Anwendung von Antibiotika, die in den Produktinformationen enthalten sind, lauten folgendermaßen:

- Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind offizielle und länderspezifische Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.
- Fluorchinolone sollen der Behandlungen von Krankheiten vorbehalten bleiben, die schlecht auf andere Antibiotika angesprochen haben oder bei denen ein schlechtes Ansprechen zu erwarten ist.
- Wann immer möglich sollten Fluorchinolone ausschließlich auf der Grundlage von Suszeptibilitätstests angewendet werden.
- Eine von den Anweisungen in der Zusammenfassung der Eigenschaften des Arzneimittels abweichende Anwendung kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Fluorchinolone resistent sind, erhöhen und aufgrund möglicher Kreuzresistenz die Wirksamkeit einer Behandlung mit anderen Chinolonen verringern.

⁷ CVMP Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals – Precautions for use in the SPC regarding prudent use guidance (EMEA/CVMP/416168/2006) -

Die Empfehlungen zur vorsichtigen Anwendung und die Warnhinweise, die in den Produktinformationen für diese Tierarzneimittel aufgeführt sind, müssen strikt befolgt und die Tierarzneimittel sollten nicht zur Erstlinien-Behandlung eingesetzt werden.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten gelangte man zu der Ansicht, dass die Anwendung von HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika bei Kaninchen ein Risiko darstellt, das ebenso hoch oder niedriger ist als das Risiko, das mit der Anwendung von Enrofloxacin bei anderen Tierarten (z. B. Geflügel oder Schweinen) verbunden ist.

Begründung für die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP prüfte, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika bei der Anwendung bei Kaninchen positiv ist und ob die Anwendung derart wichtiger Antibiotika durch orale Verabreichung bei einer Tierart, die der Lebensmittelgewinnung dient, im Einklang mit den geltenden Empfehlungen zu einer vorsichtigen Anwendung von Antibiotika steht.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zur Antibiotikaresistenz und unter Berücksichtigung der äußerst begrenzten Daten zur Resistenz, die aus dem Bereich der Kaninchenmast verfügbar sind, gelangte der CVMP zu der Ansicht, dass die Anwendung der betroffenen Tierarzneimittel bei Kaninchen kein höheres Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellt als die Anwendung bei anderen Tierarten.
- Vom CVMP wurden Empfehlungen zur vorsichtigen Anwendung der betreffenden Tierarzneimittel ausgesprochen, die strikt befolgt werden sollten.
- Zusätzliche Maßnahmen des Risikomanagements oder der Risikominderung oder ein Verbot für Enrofloxacin bei Kaninchen wurden als nicht verhältnismäßig erachtet.
- Der CVMP war der Ansicht, dass das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Tierarzneimittel, die von diesem Verfahren betroffen sind, positiv ist.

empfehl der CVMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels HIPRALONA ENRO-S und dessen Generika (siehe Anhang I) im Einklang mit den zuvor genehmigten Produktinformationen.