

PŘÍLOHA I

**NÁZEV, LÉKOVÁ FORMA, SÍLA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, ŽIVOČIŠNÉ DRUHY,
ZPŮSOBY PODÁNÍ A DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Symyšlený název přípravku	Léková forma	Síla	Živočišné druhy	Frekvence a způsoby podání	Doporučená dávka
Rakousko		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Belgie		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Dánsko		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Německo	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Řecko		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Španělsko		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Francie		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Symyšlený název přípravku	Léková forma	Síla	Živočišné druhy	Frekvence a způsoby podání	Doporučená dávka
Maďarsko		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Irsko		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Itálie		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Lucembursko		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Nizozemsko		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Polsko		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)
Portugalsko		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Symyšlený název přípravku	Léková forma	Síla	Živočišné druhy	Frekvence a způsoby podání	Doporučená dávka
Spojené království		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpuštědlem	45 mg/ml	Kůň (dospělý a hříbě)	Jednou nebo dvakrát denně; Intravenózní a intramuskulární podání	1 mg cefchinomu/kg tělesné hmotnosti (1 ml zředěného roztoku/45 kg tělesné hmotnosti)

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

1. Úvod a základní informace

Přípravek Cobactan IV 4,5 %, ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, obsahuje 45 mg/ml cefchinomu (ve formě sulfátu). Přípravek je indikován k léčbě respiračních onemocnění u koní vyvolaných *Streptococcus equi*, poddruh *zooepidemicus*, a závažných bakteriálních infekcí s vysokým rizikem septikémie u hřibat vyvolaných *Escherichia coli*.

Německo, jako referenční členský stát v rámci postupu vzájemného uznávání pro přípravek Cobactan IV 4,5 %, oznámilo dne 2. března 2006 agentuře EMEA (Evropská agentura pro léčivé přípravky), že Veterinární koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (CMDv) nedosáhla dohody ve věci tohoto přípravku. Podle čl. 33, odst. 4 směrnice 2001/82/ES v platném znění, byla záležitost předána Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP).

Důvodem bylo to, že příslušný národní orgán pro kontrolu veterinárních přípravků ve Velké Británii (Veterinary Medicines Directorate, VMD) usoudil, že tento léčivý přípravek může na základě následujících skutečností představovat možné závažné riziko pro veřejné zdraví:

- U vstupní suroviny 2,3-cyklohexenopyridinu, která se také objevuje jako nečistota v léčivé látce cefchinomu, byl zaznamenán pozitivní *in vitro* test mutagenicity. Ačkoliv byly rovněž zaznamenány negativní výsledky u dvou *in vivo* mikronukleárních testů, nejsou pozitivní *in vitro* výsledky vyloučeny, jelikož obě *in vivo* studie zahrnovaly hodnocení účinků na buňky kostní dřeně. Ke zmírnění obav z této nečistoty je vyžadován negativní výsledek v druhé *in vivo* studii s použitím odlišné tkáně.

V průběhu svého zasedání, které se konalo ve dnech 14.-16. března 2006, inicioval výbor CVMP postup předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 33, odst. 4 směrnice 2001/82/ES v platném znění pro přípravek Cobactan IV 4,5 % obsahující cefchinom. Identifikované otázky se týkaly obav ohledně možných mutagenních účinků 2,3-cyklohexenopyridinu, vstupní suroviny a nečistoty cefchinomu, a byly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci dne 16. března 2006. Odpověď byla předložena agentuře EMEA dne 23. března 2006.

2. Diskuse

2.1 Zvážení bezpečnostních otázek týkajících se vstupní suroviny 2,3-cyklohexenopyridinu

Z celkem 11 dostupných studií genotoxicity pro 2,3-cyklohexenopyridin, provedených buď s cefchinomem obsahujícím nečistotu 2,3-cyklohexenopyridin, nebo se samotným 2,3-cyklohexenopyridinem, vykázal jeden test (chromosomová aberace *in vitro*) pozitivní odpověď, a to pouze ve vysoké koncentraci 2,3-cyklohexenopyridinu, zatímco následný savčí *in vivo* mikronukleární test byl negativní.

Výbor CVMP usoudil, že klastogenní potenciál *in vitro* nebyl v podmínkách *in vivo* prokázán. Jelikož *in vivo* výsledky nejvíce odpovídají působení na člověka, mají tyto výsledky „větší váhu“ než výsledky z *in vitro* testování. Za předpokladu: 1. vysoké míry proliferace kostní dřeně, 2. intravenózní cesty podání a 3. vysokých použitých dávek, je vysoce nepravděpodobné, že by byl druhý *in vivo* test u další tkáně pozitivní. Závěrem výbor CVMP souhlasil s tím, že bylo úspěšně prokázáno, že 2,3-cyklohexenopyridin nemá klastogenní potenciál *in vivo* a že provedení dalších studií není opodstatněné.

2.2 Údaje týkající se specifikací cefchinomu, zvláště v souvislosti s nečistotou 2,3-cyklohexenopyridinu

Byly poskytnuty specifikace sterilní léčivé látky cefchinomu sulfátu používaného pro výrobu přípravku Cobactan IV 4,5 % a specifikace při uvedení léku na trh a na konci doby použitelnosti pro prášek konečného přípravku Cobactan IV 4,5 %. Specifikace pro cefchinom sulfát udávají obsah 2,3-cyklohexenopyridinu ≤ 1 %. Specifikace při uvedení léku na trh a na konci doby použitelnosti udávají obsah 2,3-cyklohexenopyridinu ≤ 1 % a $\leq 1,5$ %.

2.3 Údaje týkající se mutagenního a karcinogenního potenciálu cefchinomu a jeho vstupní suroviny 2,3-cyklohexenopyridinu

Testování genotoxicity bylo provedeno při koncentraci nečistoty 1 % u cefchinomu (8 testů) a kromě toho byly provedeny tři testy se samotným 2,3-cyklohexenopyridinem.

Byl zaznamenán jeden pozitivní výsledek chromosomové aberace. U plicních fibroblastů křečků indukoval *in vitro* 2,3-cyklohexenopyridin strukturální chromosomové aberace při dávce 600 - 700 µg/ml v závislosti na dávce, když byla do metody zahrnuta metabolická aktivace. U přímé metody indukoval 2,3-cyklohexenopyridin mírné strukturální chromosomové aberace při dávce 350 µg/ml při podávání po dobu 24 a 48 hodin.

Pozitivní nálezy při *in vitro* podmínkách byly dále zkoumány pomocí *in vivo* mikronukleárního testu. V této studii byl 2,3-cyklohexenopyridin podáván v 0,9 % roztoku NaCl dvakrát intravenózně v intervalu 24 hodin v dávkách 7,5, 25 a 75 mg/kg tělesné hmotnosti samečkům a samicím myši. Nejvyšší dávka odpovídala maximální tolerované dávce ve studii hodnotící dávkovací rozmezí a vyvolala také jasné příznaky toxicity, ale bez letálního účinku na některé ze zvířat v hlavní studii. Byla použita vhodná pozitivní kontrola. Výsledek testu byl negativní.

Maximální koncentrace cefchinomu naměřené v plazmě léčených zvířat (např. 2 µg/ml po dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti) ve srovnání s očekávanými koncentracemi 2,3-cyklohexenopyridinu (např. 1 % této nečistoty v cefchinomu vedoucí k 0,02 µg 2,3-cyklohexenopyridinu/ml v plazmě) ukazuje, že koncentrace několika stovek µg/ml u pozitivního *in vitro* testu daleko přesahují koncentrace odpovídající podmínkám *in vivo*. Čtyři *in vivo* testy genotoxicity provedené s cefchinomem při nízkých a vysokých koncentracích 2,3-cyklohexenopyridinu byly také negativní. Může být tudíž konstatováno, že účinek pozorovaný *in vitro* nemá biologický význam.

Výsledky *in vivo* nejvíce odpovídají účinkům na člověka, protože tyto výsledky mají „vyšší váhu“ než výsledky z testů *in vitro*. Klastogenní potenciál *in vitro* nebyl v podmínkách *in vivo* prokázán.

3. Závěry

Specifické nálezy klastogenního potenciálu 2,3-cyklohexenopyridinu v jednom *in vitro* testu při vysokých koncentracích nebyly potvrzeny při nejvyšší testované intravenózní dávce (2 000 mg/kg tělesné hmotnosti) při *in vivo* mikronukleárním testu. Při zvážení skutečných hodnot a omezení testů a skutečnosti, že pouze jedna z jedenácti studií prokázala pozitivní výsledky, je možné shrnout, že neexistují obavy z toho, že 2,3-cyklohexenopyridin může představovat potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví. Výbor tudíž usoudil, že není vyžadována žádná další studie mutagenního potenciálu pro hodnocení této látky.