

BILAG I

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER,
INDGIVELSESVej OG INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Ansøger	Produktets handelsbetegnelse	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Østrig		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Belgien		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Danmark		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Tyskland	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Grækenland		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Spanien		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Ansøger	Produktets handelsbetegnelse	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Frankrig		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Ungarn		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Irland		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Italien		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Luxembourg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)
Nederlandene		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legemsvægt)

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Ansøger	Produktets handelsbetegnelse	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Polen		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legems- vægt)
Portugal		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legems- vægt)
Det Forenede Kongerige		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	45 mg/ml	Hest (hest og føl)	En eller to gange dagligt Intravenøs og intramuskulær anvendelse	1 mg cefquinom/kg legemsvægt (1 ml rekonstitueret opløsning/45 kg legems- vægt)

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Cobactan IV 4,5 %, der dispenseres som pulver med solvens til injektionsvæske, indeholder 45 mg/ml cefquinom (som sulfat). Produktet er indiceret til behandling af luftvejsinfektioner hos heste forårsaget af *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* og svære bakterielle infektioner med høj risiko for sepsis hos føl, hvor *Escherichia coli* er involveret.

Tyskland, der er referencemedlemsstaten for den gensidige anerkendelsesprocedure vedrørende Cobactan IV 4,5 %, meddelte den 2. marts 2006 EMEA, at der ikke var opnået enighed om produktet i koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – veterinærlægemidler (CMD(v)). I henhold til artikel 33, stk. 4 i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer, er sagen indbragt for CVMP.

Begrundelsen herfor var, at Det Forenede Kongeriges kompetente myndighed, Veterinary Medicines Directorate (VMD), fandt, at produktet kan udgøre en alvorlig risiko for den offentlige sundhed af følgende grunde:

- Der er beskrevet en positiv *in vitro*-mutagenicitetsundersøgelse for udgangsmaterialet 2,3-cyclohexenpyridin, der også optræder som urenhed i lægemiddelstoffet cefquinom. Skønt der også har været negative resultater af to *in vivo*-mikronukleusundersøgelser, kan der ikke af denne grund ses bort fra de positive *in vitro*-resultater, da begge *in vivo*-undersøgelser bestod i en vurdering af virkningerne på knoglemarvsceller. For at fjerne betænkelighederne ved denne urenhed anses det for nødvendigt, at endnu en *in vivo*-undersøgelse med et andet væv giver et negativt resultat.

CVMP indledte på sit møde den 14.-16. marts 2006 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 4 i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer, for Cobactan IV 4,5 % indeholdende cefquinom. De stillede spørgsmål vedrører de rejste betænkeligheder ved den mulige mutagenicitet af 2,3-cyclohexenpyridin, der er udgangsmateriale og optræder som urenhed i cefquinom. Spørgsmålene blev fremsendt til indehaveren af markedsføringstilladelsen den 16. marts 2006. Besvarelsen blev forelagt EMEA den 23. marts 2006.

2. Gennemgang

2.1 Betragtninger vedrørende de sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved udgangsmaterialet 2,3-cyclohexenpyridin

Af de 11 genotoksicitetsundersøgelser, der foreligger for 2,3-cyclohexenpyridin, enten udført med cefquinom indeholdende urenheden 2,3-cyclohexenpyridin eller med 2,3-cyclohexenpyridin selv, har ét (*in vitro*-kromosomaberration) givet positiv respons, og kun ved høj koncentration af 2,3-cyclohexenpyridin, hvorimod den efterfølgende *in vivo*-mikronukleusundersøgelse hos pattedyr var negativt.

CVMP konkluderede, at det clastogene potentiale *in vitro* ikke er blevet påvist *in vivo*. Da *in vivo*-resultater er mest relevante for eksponering af mennesker, "tilsidesætter" de resultaterne af *in vitro*-undersøgelser. På baggrund af (1) den høje proliferationshastighed i knoglemarv, (2) den intravenøse indgivelsesvej og (3) de anvendte høje doser er det yderst usandsynligt, at endnu en *in vivo*-undersøgelse med et andet væv vil give positivt resultat. Som konklusion er der i CVMP enighed om, at det er tilfredsstillende godtgjort, at 2,3-cyclohexenpyridin ikke har clastogent potentiale *in vivo*, og at der ikke er behov for yderligere undersøgelser.

2.2 Data vedrørende specifikationen af cefquinom, specielt hvad angår urenheden 2,3-cyclohexenpyridin

Der er forelagt specifikationer for det aktive indholdsstof cefquinomsulfat, sterilt, der anvendes til fremstilling af Cobactan IV 4,5 %, samt specifikationer ved frigivelse og ved holdbarhedsperiodens udløb for pulveret i det færdige produkt Cobactan IV 4,5 %. Ifølge specifikationerne for cefquinomsulfat skal indholdet af 2,3-cyclohexenpyridin være <1 %. Ifølge specifikationerne for det færdige produkt ved frigivelse og ved holdbarhedsperiodens udløb skal indholdet af 2,3-cyclohexenpyridin være henholdsvis < 1 % og < 1,5 %.

2.3 Data vedrørende mutagenicitet og carcinogenicitet af cefquinom og dets udgangsmateriale 2,3-cyclohexenpyridin

Der er udført genotoksicitetsundersøgelser af cefquinom med et indhold af urenheden på 1 % (otte undersøgelser) foruden tre undersøgelser af 2,3-cyclohexenpyridin alene.

Der er beskrevet ét positivt resultat ved kromosomaberration. I lungefibroblaster fra kinesiske hamstere inducerede 2,3-cyclohexenpyridin *in vitro* dosisafhængigt strukturelle kromosomaberrationer ved 600-700 µg/ml, når metabolisk aktivering medtoges i metoden. Ved den direkte metode inducerede 2,3-cyclohexenpyridin lette strukturelle kromosomaberrationer ved behandling med 350 µg/ml i henholdsvis 24 og 48 timer.

Det positive *in vitro*-resultat blev fulgt op i en *in vivo*-mikronukleusundersøgelse. I denne undersøgelse blev 2,3-cyclohexenpyridin i 0,9 % NaCl givet to gange intravenøst med 24 timers interval til han- og hunmus i doser på 7,5, 25 og 75 mg/kg legemsvægt. Den højeste dosis svarede til den maksimalt tolererede dosis i en dosistitreringsundersøgelse og medførte også tydelige tegn på toksicitet, men ingen letalitet hos samtlige dyr i hovedundersøgelsen. Der blev anvendt en passende positiv kontrol. Resultatet af undersøgelsen var negativt.

De maksimale koncentrationer af cefquinom, der er målt i plasma på behandlede individer af måldyrearten (f.eks. 2 µg/ml efter en dosis på 1 mg/kg legemsvægt), sammenholdt med de forventede koncentrationer af 2,3-cyclohexenpyridin (f.eks. medfører et indhold på 1 % af denne urenhed i cefquinom en plasmakoncentration på 0,02 µg 2,3-cyclohexenpyridin/ml), viser, at koncentrationerne på flere hundrede µg/ml i den positive *in vitro*-undersøgelse ligger langt over de koncentrationer, der er relevante *in vivo*. Desuden var resultaterne negative for de fire *in vivo*-genotoksicitetsundersøgelser, der er udført med cefquinom ved lav og høj koncentration af 2,3-cyclohexenpyridin. Det kan derfor konkluderes, at den effekt, der er set *in vitro*, ikke er biologisk relevant.

In vivo-resultaterne er mest relevante for eksponering af mennesker, da de "tilsidesætter" resultaterne af *in vitro*-undersøgelser. Det clastogene potentiale *in vitro* er ikke blevet påvist *in vivo*.

3. Konklusioner

De specifikke resultater med hensyn til clastogent potentiale af 2,3-cyclohexenpyridin i én *in vitro*-undersøgelse ved høje koncentrationer kunne ikke bekræftes ved den højeste afprøvede intravenøse dosis (2.000 mg/kg legemsvægt) i mikronukleusundersøgelsen *in vivo*. På baggrund af undersøgelsesmetodernes værdi og begrænsninger og det forhold, at kun én ud af 11 undersøgelser har givet positive resultater, konkluderes det, at der ikke er grund til at antage, at 2,3-cyclohexenpyridin skulle udgøre en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden. Udvalget finder derfor ikke, at der er behov for yderligere mutagenicitetsundersøgelser for at vurdere stoffet.