

## **ANHANG I**

### **BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DER ARZNEIMITTEL, TIERARTEN, ARTEN DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Mitgliedsstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Antragsteller	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Österreich		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Belgien		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Dänemark		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Deutschland	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Griechenland		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Spanien		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Frankreich		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)

Mitgliedsstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Antragsteller	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Ungarn		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Irland		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Italien		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Luxemburg		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Niederlande		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Polen		Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)
Portugal		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Stärke</b>	<b>Tierarten</b>	<b>Häufigkeit und Art der Anwendung</b>	<b>Empfohlene Dosis</b>
Vereinigtes Königreich		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	45 mg/ml	Pferde (erwachsene Pferde und Fohlen)	Einmal oder zweimal täglich; Intravenöse und intramuskuläre Anwendung	1mg Cefquinom/kg KG (1 ml rekonstituierte Lösung/45 kg KG)

**ANHANG II**  
**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

# WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

## 1. Einleitung und Hintergrund

Cobactan IV 4,5 % als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 45 mg/ml Cefquinom (als Sulfat). Das Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Pferden, hervorgerufen durch *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*, und schweren bakteriellen Infektionen mit hohem Risiko für eine Septikämie bei Fohlen, an denen *Escherichia coli* beteiligt ist.

Der Referenzmitgliedstaat für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung von Cobactan IV 4,5 %, Deutschland, teilte der EMEA am 2. März 2006 mit, dass die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren – Tierarzneimittel (CMD(v)) keine Einigung über das Arzneimittel erzielte. Gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen, wurde der CVMP mit der Angelegenheit befasst.

Der Grund war, dass die zuständige nationale Behörde des Vereinigten Königreichs, das Veterinary Medicines Directorate (VMD), der Ansicht war, dass dieses Arzneimittel aus folgenden Gründen ein potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte:

- Für den Ausgangsstoff 2,3-Cyclohexenopyridin, der auch als Verunreinigung im arzneilich wirksamen Bestandteil Cefquinom vorkommt, wurde ein positiver *in vitro*-Mutagenitätstest gemeldet. Obwohl es auch negative Ergebnisse aus zwei *in vivo*-Mikrokerntests gibt, werden die positiven *in vitro*-Ergebnisse nicht negiert, da in beiden *in vivo*-Studien die Wirkungen in Knochenmarkzellen untersucht wurden. Deshalb ist ein negatives Ergebnis in einer zweiten *in vivo*-Studie mit einem anderen Gewebe erforderlich, um die Bedenken bezüglich dieser Verunreinigung zu zerstreuen.

Der CVMP leitete in seiner Sitzung am 14.-16. März 2006 ein Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen, für Cobactan IV 4,5 %, das Cefquinom enthält, ein. Die identifizierten Fragen betrafen die Bedenken bezüglich der potenziellen Mutagenität von 2,3-Cyclohexenopyridin als Ausgangsstoff und Verunreinigung von Cefquinom und wurden am 16. März 2006 dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt. Die Antwort wurde der EMEA am 23. März 2006 vorgelegt.

## 2. Diskussion

### 2.1 Überlegungen zu den Sicherheitsbedenken bezüglich des Ausgangsstoffs 2,3-Cyclohexenopyridin

Von den 11 verfügbaren Genotoxizitätsstudien für 2,3-Cyclohexenopyridin, die entweder mit Cefquinom, das die Verunreinigung 2,3-Cyclohexenopyridin enthält, oder mit 2,3-Cyclohexenopyridin selbst durchgeführt wurden, ergab ein Test (Chromosomenaberration *in vitro*) eine positive Reaktion und dies nur bei einer hohen Konzentration von 2,3-Cyclohexenopyridin, während der anschließende Säuger-*in vivo*-Mikrokerntest zu einem negativen Ergebnis führte.

Der CVMP kam zu dem Schluss, dass das *in vitro* festgestellte klastogene Potenzial *in vivo* nicht belegt ist. Da die *in vivo*-Ergebnisse für die Exposition des Menschen maßgeblich sind, "überstimmen" diese Ergebnisse die der *in vitro*-Tests. In Anbetracht (1) der hohen Proliferationsrate von Knochenmarkgewebe, (2) des intravenösen Verabreichungswegs und (3) der verwendeten hohen Dosen ist es höchst unwahrscheinlich, dass ein zweiter *in vivo*-Test in einem anderen Gewebe ein positives Ergebnis liefern würde. Somit ist sich der CVMP darin einig, dass ausreichend nachgewiesen wurde, dass 2,3-Cyclohexenopyridin *in vivo* kein klastogenes Potenzial hat und dass weitere Studien nicht gerechtfertigt sind.

## **2.2 Daten der Spezifikation von Cefquinom, insbesondere bezüglich der Verunreinigung 2,3-Cyclohexenopyridin**

Die Spezifikationen des bei der Herstellung von Cobactan IV 4,5 % verwendeten wirksamen Bestandteils Cefquinomsulfat steril und die Spezifikationen für das Pulver des Fertigproduktes Cobactan IV 4,5 % bei der Freigabe und am Ende der Haltbarkeitsdauer wurden vorgelegt. Die Spezifikationen für Cefquinomsulfat geben einen Gehalt an 2,3-Cyclohexenopyridin von <1 % an. Die Spezifikationen bei der Freigabe und am Ende der Haltbarkeitsdauer geben Gehalte von 2,3-Cyclohexenopyridin von <1 % bzw. <1,5 % an.

## **2.3 Daten zur Mutagenität und Karzinogenität von Cefquinom und seinem Ausgangsstoff 2,3-Cyclohexenopyridin**

Es wurden Genotoxizitätstests mit Cefquinom bei einer Verunreinigungskonzentration von 1 % (8 Tests) und zusätzlich 3 Tests mit 2,3-Cyclohexenopyridin allein durchgeführt.

Ein positives Ergebnis, eine Chromosomenaberration, wurde berichtet. In Lungenfibroblasten chinesischer Hamster induzierte 2,3-Cyclohexenopyridin *in vitro* dosisabhängig bei Konzentrationen von 600-700 µg/ml strukturelle Chromosomenaberrationen, wenn eine Stoffwechselaktivierung in die Methode einbezogen wurde. Bei der direkten Methode induzierte 2,3-Cyclohexenopyridin in einer Konzentration von 350 µg/ml bei Behandlungen über 24 und 48 Stunden geringfügige strukturelle Chromosomenaberrationen.

Der positive *in vitro*-Befund wurde in einem *in vivo*-Mikrokerntest weiter untersucht. In dieser Studie wurde 2,3-Cyclohexenopyridin in 0,9 % NaCl männlichen und weiblichen Mäusen zweimal im Abstand von 24 h in Dosen von 7,5, 25 und 75 mg/kg KG intravenös verabreicht. Die höchste Dosis entsprach der maximal verträglichen Dosis in einer Dosisfindungsstudie und verursachte ebenfalls eindeutige Toxizitätssymptome, jedoch keine Todesfälle bei allen Tieren der Hauptstudie. Es wurde eine geeignete positive Kontrolle verwendet. Das Ergebnis des Tests war negativ.

Ein Vergleich der höchsten Cefquinom-Konzentrationen, die im Plasma von behandelten Zieltieren gemessen wurden (z. B. 2 µg/ml nach einer Dosis von 1 mg/kg KG) mit den zu erwartenden Konzentrationen an 2,3-Cyclohexenopyridin (1 % dieser Verunreinigung in Cefquinom führt z. B. zu 0,02 µg 2,3-Cyclohexenopyridin/ml Plasma) zeigt, dass die Konzentrationen von einigen Hundert Mikrogramm pro Milliliter im positiven *in vitro*-Test die relevanten *in vivo*-Konzentrationen bei weitem überschreiten. Außerdem waren die 4 *in vivo*-Genotoxizitätstests mit Cefquinom bei niedrigen und hohen Gehalten an 2,3-Cyclohexenopyridin negativ. Deshalb kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die *in vitro* beobachtete Wirkung biologisch nicht relevant ist.

Die *in vivo*-Ergebnisse sind für die Exposition des Menschen maßgeblich, da diese Ergebnisse die der *in vitro*-Tests "überstimmen". Das *in vitro* festgestellte klastogene Potenzial wurde *in vivo* nicht belegt.

## **3. Schlussfolgerungen**

Die spezifischen Befunde eines klastogenen Potenzials von 2,3-Cyclohexenopyridin in einem *in vitro*-Test bei hohen Konzentrationen wurden im *in vivo*-Mikrokerntest bei der höchsten getesteten intravenösen Dosis (2000 mg/kg KG) nicht bestätigt. Unter Berücksichtigung der jeweils spezifischen Werte und Grenzen der Tests sowie der Tatsache, dass nur eine von elf Studien positive Ergebnisse gezeigt hat, kommt der CVMP zu dem Schluss, dass keine Bedenken bestehen, dass 2,3-Cyclohexenopyridin ein potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte. Deshalb war der Ausschuss der Ansicht, dass keine weitere Mutagenitätsstudie zur Bewertung der Substanz erforderlich ist.