

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ
ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Αιτών	Επισημειώσιμη ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Αυστρία		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Βέλγιο		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Δανία		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Γερμανία	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Ελλάδα		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Ισπανία		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Αιτών	Επισημασμένο ονομαστικό προϊόν	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Γαλλία		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Ουγγαρία		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Ιρλανδία		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Ιταλία		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Λουξεμβούργο		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Κάτω Χώρες		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Αιτών	Έπινοηθείς α ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Πολωνία		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Πορτογαλία		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)
Ηνωμένο Βασίλειο		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος	45 mg/ml	Ίπποι (ενήλικες και πόλοι)	Άπαξ ή δις ημερησίως Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση	1mg κεφκινόμης/kg σωματικού βάρους (1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος/45 kg σωματικού βάρους)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

1. Εισαγωγή και ιστορικό

Το Cobactan IV 4,5%, που παρουσιάζεται ως κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος, περιέχει 45 mg/ml κεφκινόμης (cefquinome) (ως θεικής). Το προϊόν ενδείκνυται για τη θεραπεία παθήσεων του αναπνευστικού στους ίππους, οι οποίες προκαλούνται από τον *Streptococcus equi* υποείδος *zooepidemicus* και σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων με υψηλό κίνδυνο σηψαιμίας σε πώλους όταν αυτή σχετίζεται με την *Escherichia coli*.

Το κράτος μέλος αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης αναφορικά με το Cobactan IV 4,5%, η Γερμανία, ειδοποίησε τον EMEA στις 2 Μαρτίου 2006 ότι η Συντονιστική ομάδα αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένων διαδικασιών – κτηνιατρικά CMD(v) απέτυχε να καταλήξει σε συμφωνία αναφορικά με το προϊόν. Σύμφωνα με το άρθρο 33(4) της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε, το ζήτημα παραπέμφθηκε στην CVMP.

Ο λόγος ήταν ότι η εθνική αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου, η Διεύθυνση Κτηνιατρικών Φαρμάκων (VMD) θεώρησε ότι το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν ήταν πιθανό να παρουσιάζει σοβαρούς κινδύνους για τη δημόσια υγεία με την ακόλουθη αιτιολογία:

- Θετική *in vitro* δοκιμασία μεταλλαξιογόνου αναφέρθηκε για το αρχικό υλικό, τη 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη (2,3 cyclohexenopyridine), η οποία εμφανίζεται ως κατάλοιπο και στη δραστική ουσία του φαρμάκου, την κεφκινόμη. Παρά το γεγονός ότι υπήρξαν επίσης αρνητικά αποτελέσματα σε δύο *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνα, τα θετικά *in vitro* αποτελέσματα δεν αναιρούνται, μιας και οι δύο *in vivo* μελέτες σχετίζονταν με την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων επί των κυττάρων του μυελού των οστών. Θεωρείται ότι, για να μετριαστούν οι ανησυχίες σχετικά με το κατάλοιπο αυτό, απαιτείται αρνητικό αποτέλεσμα δεύτερης *in vivo* μελέτης με χρήση διαφορετικού ιστού.

Κατά τη συνεδρίασή της που πραγματοποιήθηκε από τις 14 έως τις 16 Μαρτίου 2006, η CVMP εκκίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 33(4) της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε, για το Cobactan IV 4,5%, το οποίο περιέχει κεφκινόμη. Τα ερωτήματα που εντοπίστηκαν σχετίζονταν με τις ανησυχίες που γεννήθηκαν αναφορικά με την πιθανή ικανότητα μεταλλαξιογένεσης της 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνης, αρχικού υλικού και καταλοίπου κεφκινόμης και υποβλήθηκαν στον Κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) στις 16 Μαρτίου 2006. Η απάντηση υποβλήθηκε στον EMEA στις 23 Μαρτίου 2006.

2. Συζήτηση

2.1 Εξέταση των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια αναφορικά με το αρχικό υλικό 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη

Από τις 11 μελέτες γονιδιοτοξικότητας που είναι διαθέσιμες για την 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη, είτε αυτές πραγματοποιήθηκαν με κεφκινόμη που περιέχει το κατάλοιπο 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη είτε αποκλειστικά με την 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη, μία δοκιμή (χρωμοσωμικές ανωμαλίες *in vitro*) κατέληξε σε θετική απόκριση και μόνο σε μεγάλη συγκέντρωση 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνης, σε αντίθεση με την επακόλουθη *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα σε κύτταρα θηλαστικών, η οποία είχε αρνητική απόκριση.

Η CVMP κατέληξε ότι η *in vitro* κλαστογόνο δράση δεν καταδείχθηκε *in vivo*. Μιας και τα *in vivo* αποτελέσματα είναι τα πλέον σχετικά για την ανθρώπινη έκθεση, τα αποτελέσματα αυτά «υπερισχύουν» των αποτελεσμάτων των *in vitro* δοκιμών. Δεδομένου (1) του υψηλού ποσοστού πολλαπλασιασμού του ιστού του μυελού των οστών, (2) της ενδοφλέβιας οδού χορήγησης και (3) των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν, είναι εξαιρετικά απίθανο ότι μια δεύτερη *in vivo* δοκιμή άλλου ιστού θα έδινε θετικό αποτέλεσμα. Εν κατακλείδι, η CVMP συμφωνεί ότι καταδείχθηκε επαρκώς ότι η 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη δεν παρουσιάζει κλαστογόνο δράση *in vivo* και ότι δεν δικαιολογούνται περαιτέρω μελέτες.

2.2 Δεδομένα αναφορικά με την προδιαγραφή της κεφκινόμης, ιδιαίτερα σε σχέση με το κατάλοιπο 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη

Παρασχέθηκαν οι προδιαγραφές του δραστικού συστατικού κεφκινόμης ως στείρας θειικής που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του Cobactan IV 4,5% καθώς και οι προδιαγραφές κατά την κυκλοφορία και κατά τη λήξη της διάρκειας ζωής της κόνεως του τελικού προϊόντος Cobactan IV 4,5%. Οι προδιαγραφές της θειικής κεφκινόμης αναφέρουν περιεκτικότητα σε 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη της τάξης του $\leq 1\%$. Οι προδιαγραφές κατά την αποδέσμευση και κατά τη λήξη της διάρκειας ζωής αναφέρουν περιεκτικότητες σε 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη της τάξης του $\leq 1\%$ και του $\leq 1,5\%$ αντίστοιχα.

2.3 Δεδομένα αναφορικά με την ικανότητα μεταλλαξογένεσης και καρκινογένεσης της κεφκινόμης και του αρχικού της υλικού, της 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνης

Έλεγχος γονιδιοτοξικότητας πραγματοποιήθηκε στη συγκέντρωση καταλοίπου 1% με κεφκινόμη (8 δοκιμασίες) και, επιπλέον, 3 δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικά με 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη.

Αναφέρθηκε ένα θετικό αποτέλεσμα χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Σε *in vitro* ινοβλάστες των πνευμόνων του σινικού κρικητού (Chinese hamster), η 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα 600-700 $\mu\text{g/ml}$ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο όταν στη μέθοδο συμπεριλήφθηκε μεταβολική ενεργοποίηση. Στην άμεση μέθοδο, η 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη προκάλεσε ελαφρές δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα 350 $\mu\text{g/ml}$ με θεραπείες των 24 και των 48 ωρών.

Το θετικό *in vitro* εύρημα ερευνήθηκε περαιτέρω σε *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα. Στη μελέτη αυτή, η 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη χορηγήθηκε με χλωριούχο νάτριο 0,9% δις ενδοφλεβίως και σε διάστημα 24 ωρών σε δόσεις 7,5, 25, και 75 mg/kg σωματικού βάρους σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια. Η υψηλότερη δόση αντιστοιχούσε στη μέγιστη ανεκτή δόση σε δοκιμασία εντοπισμού δοσολογικού εύρους και προκάλεσε επίσης φανερά συμπτώματα τοξικότητας αλλά όχι και θνητότητα στο σύνολο των ζώων της κύριας μελέτης. Χρησιμοποιήθηκε κατάλληλος θετικός έλεγχος. Το αποτέλεσμα της δοκιμής ήταν αρνητικό.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις κεφκινόμης που μετρήθηκαν στο πλάσμα των ζώων-στόχων που υποβλήθηκαν στη θεραπεία (π.χ. 2 $\mu\text{g/ml}$ έπειτα από δόση 1 mg/kg σωματικού βάρους) σε σύγκριση με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνης (π.χ. 1% του καταλοίπου αυτού στην κεφκινόμη οδήγησε σε 0,02 μg 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνης/ ml πλάσματος) αποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις πολλών εκατοντάδων $\mu\text{g/ml}$ στη θετική *in vitro* δοκιμή υπερβαίνουν κατά πολύ τις σχετικές *in vivo* συγκεντρώσεις. Επίσης, οι 4 *in vivo* δοκιμές γονιδιοτοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν με κεφκινόμη σε χαμηλές και υψηλές συγκεντρώσεις 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνης ήταν αρνητικές. Ως εκ τούτου, μπορεί να συναχθεί ότι το αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε *in vitro* δεν παρουσιάζει βιολογική σχετικότητα.

Τα *in vivo* αποτελέσματα είναι τα πλέον σχετικά με την ανθρώπινη έκθεση, μιας και τα αποτελέσματα αυτά «υπερσχύουν» των αποτελεσμάτων των *in vitro* δοκιμών. Η *in vitro* κλαστογόνο δράση δεν αποδείχθηκε *in vivo*.

3. Πορίσματα

Η παρουσία των συγκεκριμένων ευρημάτων, που σχετίζονται με την κλαστογόνο δράση της 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνης σε μία *in vitro* δοκιμή με υψηλές συγκεντρώσεις, δεν επιβεβαιώθηκε στην υψηλότερη ενδοφλέβια δόση που δοκιμάστηκε (2000 mg/kg σωματικού βάρους) στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα. Λαμβάνοντας υπόψη τις εσωτερικές τιμές και τους περιορισμούς των δοκιμών και ότι μόνο μία από τις έντεκα μελέτες έδειξε θετικά αποτελέσματα, συνάγεται ότι δεν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με το ότι η 2,3-κυκλο-εξενο-πυριδίνη μπορεί να παρουσιάζει ενδεχόμενο σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Συνεπώς, η επιτροπή θεώρησε ότι δεν απαιτείται περαιτέρω μελέτη μεταλλαξογένεσης για την αξιολόγηση της ουσίας.