

ANEXO I

NOMBRE, FORMA FARMACÉUTICA Y DOSIS DE LOS MEDICAMENTOS, ESPECIES ANIMALES, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Austria		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Bélgica		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Dinamarca		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Alemania	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Grecia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
España		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Francia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Hungría		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Irlanda		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Italia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Luxemburgo		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Países Bajos		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Polonia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)
Portugal		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Reino Unido		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Polvo y disolvente para solución inyectable	45 mg/ml	Caballo (adulto y potro)	Una o dos veces al día; Uso intravenoso e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso vivo (1 ml de solución reconstituida/45 kg peso vivo)

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción y antecedentes

Cobactan IV 4,5%, presentado en forma de polvo y disolvente para solución inyectable, contiene 45 mg/ml de cefquinoma (en forma de sulfato). El producto está indicado para tratar las enfermedades respiratorias del caballo producidas por *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* y las infecciones bacterianas graves con riesgo elevado de septicemia en potros afectados por *Escherichia coli*.

El Estado Miembro de Referencia en el procedimiento de reconocimiento mutuo relativo a Cobactan IV 4,5%, a saber, Alemania, notificó a la EMEA el 2 de marzo de 2006 que el Grupo de Coordinación de Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Veterinaria (CMD(v)) no había alcanzado un acuerdo sobre el producto. En virtud del artículo 33, apartado 4, de la Directiva 2001/82/CE, modificada, el asunto se remitió al CVMP.

El motivo para ello fue que la autoridad nacional competente del Reino Unido, la *Veterinary Medicines Directorate* (VMD), consideró que este medicamento podía presentar un posible riesgo grave para la salud pública por las siguientes razones:

- En relación con el material de partida, la 2,3-ciclohexenopiridina, que aparece también como impureza del principio activo, la cefquinoma, se ha publicado un ensayo positivo de mutagenicidad *in vitro*. Aunque se han obtenido resultados negativos en dos ensayos de micronúcleos *in vivo*, no quedan invalidados los resultados positivos *in vitro*, ya que estos dos estudios *in vivo* valoraron los efectos en células de médula ósea. Se considera necesario disponer de un resultado negativo en un segundo estudio *in vivo* en el que se emplee un tejido diferente para poder despejar las dudas acerca de esta impureza.

El CVMP, durante su reunión de los días 14 a 16 de marzo de 2006, inició un procedimiento de remisión de acuerdo con el artículo 33, apartado 4, de la Directiva 2001/82/EC, modificada, en relación con Cobactan IV 4,5%, que contiene cefquinoma. Las preguntas que se consideraron necesarias se referían a las dudas planteadas sobre la posible mutagenicidad de la 2,3-ciclohexenopiridina, el material de partida e impureza de la cefquinoma, y se enviaron al Titular de la Autorización de Comercialización el 16 de marzo de 2006. La respuesta fue remitida a la EMEA el 23 de marzo de 2006.

2. Discusión

2.1 Consideraciones sobre las dudas referentes a la seguridad del material de partida 2,3-ciclohexenopiridina

De los 11 estudios de genotoxicidad realizados en la 2,3-ciclohexenopiridina, bien con cefquinoma que contenía la impureza 2,3-ciclohexenopiridina, bien con 2,3-ciclohexenopiridina directamente, sólo una prueba (aberración cromosómica *in vitro*) resultó positiva y únicamente a concentraciones elevadas de 2,3-ciclohexenopiridina, mientras que la posterior prueba de micronúcleos realizada *in vivo* con mamíferos obtuvo una respuesta negativa.

El CVMP concluyó que el potencial clastogénico *in vitro* no se había demostrado *in vivo*. Como los resultados *in vivo* son los más relevantes para la exposición humana, estos resultados “invalidan” los de las pruebas *in vitro*. Dadas (1) la elevada tasa de proliferación del tejido de la médula ósea, (2) la vía intravenosa de administración y (3) las elevadas dosis empleadas, es muy poco probable que una segunda prueba *in vivo* con otro tejido vaya a dar un resultado positivo. En conclusión, el CVMP llegó al acuerdo de que está suficientemente demostrado que la 2,3-ciclohexenopiridina carece de potencial clastogénico *in vivo* y que no se justifica la realización de ulteriores estudios.

2.2 Datos referentes a la especificación de cefquinoma, especialmente en relación con la impureza 2,3-ciclohexenopiridina

Se facilitaron las especificaciones del principio activo sulfato de cefquinoma estéril que se utilizan en la fabricación de Cobactan IV 4,5% y las especificaciones al principio y el final del período de validez del polvo del producto acabado Cobactan IV 4,5%. Las especificaciones del sulfato de cefquinoma indican un contenido de 2,3-ciclohexenopiridina de $\leq 1\%$. Las especificaciones al principio y el final del período de validez indican un contenido de 2,3-ciclohexenopiridina de $\leq 1\%$ y $\leq 1,5\%$, respectivamente.

2.3 Datos referentes a la mutagenicidad y carcinogenicidad de cefquinoma y de su material de partida, 2,3-ciclohexenopiridina

Se realizaron pruebas de genotoxicidad con cefquinoma con niveles de impurezas del 1% (8 pruebas) y asimismo 3 pruebas con 2,3-ciclohexenopiridina sola.

Se comunicó un resultado positivo de aberración cromosómica. En fibroblastos pulmonares de hámster chino *in vitro*, la 2,3-ciclohexenopiridina indujo aberraciones cromosómicas estructurales a 600-700 $\mu\text{g/ml}$ y de manera dependiente de la dosis cuando se incluyó en el método la activación metabólica. En el método directo, la 2,3-ciclohexenopiridina indujo ligeras aberraciones cromosómicas estructurales a 350 $\mu\text{g/ml}$ con tratamientos de 24 y 48 h.

El hallazgo positivo *in vitro* se investigó ulteriormente mediante una prueba de micronúcleos *in vivo*. En este estudio, se administró 2,3-ciclohexenopiridina en CINa al 0,9% dos veces por vía intravenosa, con un intervalo de 24 horas y en dosis de 7,5, 25 y 75 mg/kg de peso vivo (pv), a ratones machos y hembras. La dosis mayor era la máxima tolerada que se había observado en un ensayo de determinación del intervalo posológico y produjo también claros síntomas de toxicidad, pero sin mortalidad, en todos los animales del estudio principal. Se empleó un control positivo apropiado. El resultado de la prueba fue negativo.

Las concentraciones plasmáticas máximas de cefquinoma en los animales tratados (p. ej., 2 $\mu\text{g/ml}$ tras una dosis de 1 mg/kg pv), comparadas con las concentraciones esperadas de 2,3-ciclohexenopiridina (considerando que un 1% de esta impureza en la cefquinoma produce 0,02 μg de 2,3-ciclohexenopiridina/ml en plasma), demuestran que las concentraciones de varios centenares de $\mu\text{g/ml}$ empleadas en la prueba positiva *in vitro* sobrepasan con creces a las que resultan relevantes *in vivo*. Además, las 4 pruebas de genotoxicidad realizadas *in vivo* con cefquinoma y a concentraciones bajas y elevadas de 2,3-ciclohexenopiridina fueron negativas. Por lo tanto, puede concluirse que el efecto observado *in vitro* carece de relevancia biológica.

Los resultados *in vivo* son los más relevantes para la exposición humana, ya que “invalidan” los de las pruebas *in vitro*. El potencial clastogénico *in vitro* no se demostró *in vivo*.

3. Conclusiones

Los hallazgos específicos de un potencial clastogénico de la 2,3-ciclohexenopiridina en una prueba *in vitro* a concentraciones elevadas no se confirmaron con las dosis intravenosas más altas (2000 mg/kg pc) que se probaron en el ensayo de micronúcleos *in vivo*. Teniendo en cuenta los valores y limitaciones intrínsecas de las pruebas y la circunstancia de que sólo uno de los once estudios ha mostrado resultados positivos, se concluye que no hay razones para considerar que la 2,3-ciclohexenopiridina pueda presentar un posible riesgo grave para la salud pública. En consecuencia, el Comité consideró que no se precisa ningún otro estudio de mutagenicidad para valorar esta sustancia.