

LISA I

**RAVIMI NIMETUS, RAVIMVORM, TUGEVUS, LOOMALIIGID, MANUSTAMISVIISID JA
MÜÜGILOA HOIDJA**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Kandidaat	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Austria		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Belgia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Taani		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Saksamaa	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Kreeka		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Hispaania		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Prantsusmaa		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Kandidaat	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Ungari		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Iirimaa		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Itaalia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Luksemburg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Madalmaad		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Poola		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)
Portugal		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Kandidaat	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Ühendkuningriik		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	45 mg/ml	Hobune (täiskasvanud ja varss)	Üks või kaks korda ööpäevas; Veenisisene ja lihasesisene manustamine	1 mg tsefkinoomi / kehakaalu kg kohta (1 ml lahust / 45 kg kehakaalu kohta)

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

1. Sissejuhatus ja taust

Süstelahuse valmistamise pulbri ja lahustina turustatav Cobactan IV 4,5% sisaldab 45 mg/ml tsefkiinomi (sulfaadina). Ravim on näidustatud bakteri *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* tekitatud hingamisteede haiguse raviks hobustel ja kõrge septitseemia riskiga raskete bakteriaalsete infektsioonide raviks varssadel, kui tekitajaks on *Escherichia coli*.

Cobactan IV 4,5% vastastikuse tunnustamise protseduuri võrdlusliikmesriik Saksamaa teavitas 2. märtsil 2006. aastal Euroopa Ravimiametit (EMA), et vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud veterinaarprotseduuride koordineerimise rühm ei jõudnud ravimi suhtes ühisele otsusele. Vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ täiendatud versiooni artikli 33 lõikele 4, suunati küsimus edasiseks arutamiseks veterinaarravimite komiteele.

Edasisuunamise põhjusena nimetas Suurbritannia vastutav amet, veterinaarravimite direktoraat, et antud ravim võib osutada rahvatervisele suureks ohuks järgmistel põhjustel:

- Tsefkiinomi lähteainel 2,3-tsükloheksenopüridiini, mida leidub jääkidena ka toimeaines, on kirjeldatud positiivset toimet *in vitro* mutageensuse katsetes. Hoolimata asjaolust, et kaks *in vivo* mikrotuuma katset on olnud negatiivsed, ei saa eitada ka positiivseid *in vitro* tulemusi, sest mõlemas *in vivo* uuringus hinnati ka toimet luuüdi rakkudele. Enne kõnealuse lähteaine jäägi teema lõpetamist on vaja teisest ja erinevat kude kasutatavast *in vivo* uuringust saada negatiivseid tulemusi.

14.–16. märts 2006. aastal toimunud kohtumisel algatas veterinaarravimite komitee muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 alusel tsefkiinomi sisaldava ravimi Cobactan IV 4,5% läbivaatamise. Käsitleti 2,3-tsükloheksenopüridiini, tsefkiinomi lähteaine, mida leidub jääkidena ka tsefkiinomis, võimalikku mutageensust. Eelpool nimetatud küsimused esitati müügiloa hoidjale 16. märtsil 2006. aastal. Vastused esitati Euroopa Ravimiametile 23. märtsil 2006.

2. Arutelu

2.1 Lähteaine 2,3-tsükloheksenopüridiini ohutus

2,3-tsükloheksenopüridiini kohta on andmeid 11 genotoksilisuse uuringust, mis viid läbi kas 2,3-tsükloheksenopüridiini jääke sisaldava tsefkiinoomiga või 2,3-tsükloheksenopüridiini endaga (kromosoomide aberratsioon *in vitro*). Nendest andis positiivse tulemuse üks uuring ja seda 2,3-tsükloheksenopüridiini suure sisalduse juures, kusjuures järgnev *in vivo* mikrotuuma katse imetajatel andis negatiivse tulemuse.

Veterinaarravimite komitee otsustas, et *in vitro* kirjeldatud klastogeenne potentsiaal ei ole *in vivo* tõestatud. Inimeste kokkupuute hindamiseks on kõige olulisemad *in vivo* tulemused, mistõttu need tulemused on *in vitro* katsete tulemustest tähtsamad. Arvestades 1) luuüdi koe intensiivset proliferatsiooni, 2) veenisest manustamist ja 3) suuri kasutatud annuseid, on äärmiselt ebatõenäoline, et teine *in vivo* katse teises koes annab positiivse tulemuse. Veterinaarravimite komitee nõustub, et 2,3-tsükloheksenopüridiini klastogeense potentsiaali puudumine *in vivo* on piisavalt tõestatud ja et täiendavaid uuringuid ei ole vaja teostada.

2.2 Tsefkiinomi omaduste, eelkõige seoses 2,3-tsükloheksenopüridiini jääksisalduse andmed

Esitati ravimi Cobactan IV 4,5% tootmisel steriilselt kasutatava toimeaine tsefkiinoomsulfaadi täpsed omadused ning lõpliku ravimi Cobactan IV 4,5% pulbri täpsed omadused turustamisel ja säilivusaja lõpus. Tsefkiinoomsulfaadi omaduste aruanne nimetab 2,3-tsükloheksenopüridiini sisalduseks $\leq 1\%$. Ravimi turustamisel ja säilivusaja lõpus on 2,3-tsükloheksenopüridiini sisaldus vastavalt $\leq 1\%$ ja $\leq 1,5\%$.

2.3 Tsefkinoomi ja tema lähteaine 2,3-tsükloheksenopüridiini mutageensuse ja kartsinogeensuse andmed

Genotoksilisuse uuringud (8 katset) sooritati tsefkinoomiga, milles lähteaine jäägi kontsentratsioon oli 1%, ning lisaks tehti 3 uuringut üksnes 2,3-tsükloheksenopüridiiniga.

Kirjeldati ühte positiivset kromosoomi aberratsiooni tulemust. Hiina hamstri kopsu fibroblastides tekitas 2,3-tsükloheksenopüridiin *in vitro* struktuurilisi aberratsioone annussõltuval viisil annuse 600-700 µg/ml korral, kui võtta arvesse ka meetodi metaboolne aktivatsioon. Vahetul meetodil tekitas 2,3-tsükloheksenopüridiin kergeid struktuurilisi kromosoomide aberratsioone annuse 350 µg/ml korral 24- ja 48-tunnistes uuringutes.

In vitro positiivset tulemust uuriti edasi *in vivo* mikrotuuma katses. Selles uuringus manustati isastele ja emastele hiirtele 2,3-tsükloheksenopüridiini 0,9% NaCl lahuses kaks korda veenisiseselt 24-tunnise vahega annustes 7,5, 25 ja 75 mg kehakaalu kg kohta. Suurim annus vastab suurimale talutavale annusele vastavalt annusevahemiku leidmise katses leitule ning põhjustas selgeid mürgistusnähte, kuid ei põhjustanud põhiuuringu loomadel mitte ühtegi surmajuhtumit. Kasutati kohast positiivset kontrolli. Katse tulemused olid negatiivsed.

Ravitud loomade plasmas mõõdetud tsefkinoomi suurimad kontsentratsioonid (nt 2 µg/ml pärast annust 1 mg kehakaalu kg kohta) olid võrreldavad 2,3-tsükloheksenopüridiini eeldatavate kontsentratsioonidega (nt 1% lähteaine jääkide sisaldusega tsefkinoomi manustamisel saavutatakse 2,3-tsükloheksenopüridiini kontsentratsioon 0,02 µg/ml plasmas), mis näitab, et positiivse *in vitro* katse tulemuste korral kasutatud mitmesaja µg/ml kontsentratsioonid ületavad ulatuslikult *in vivo* olukorras olulisi kontsentratsioone. Negatiivsed olid ka 4 *in vivo* genotoksilisuse uuringut, mis sooritati tsefkinoomiga 2,3-tsükloheksenopüridiini väikese ja suure sisalduse juures, mistõttu võib järeldada, et *in vitro* kirjeldatud toime ei ole bioloogiliselt oluline.

In vivo tulemused on inimkokkupuute hindamiseks kõige olulisemad, mistõttu nendel tulemustel on tugevam osakaal, kui *in vitro* katsete tulemustel. *In vitro* leitud klastogeenset potentsiaali *in vivo* ei kirjeldatud.

3. Järeldused

2,3-tsükloheksenopüridiini klastogeense potentsiaali leid ühes *in vitro* katses suurtel kontsentratsioonidel ei saanud kinnitust suurima veenisiseselt kasutatava annuse (2000 mg/kehakaalu kg kohta) kontrollimisel *in vivo* mikrotuuma katses. Arvestades katse omaväärtusi ja piiranguid ning asjaolu, et positiivseid tulemusi leiti vaid ühes uuringus üheteistkümnest, järeldatakse, et 2,3-tsükloheksenopüridiin ei ole rahvatervisele ohtlik. Seepärast otsustas komitee, et täiendavaid mutageensuse uuringuid ei ole aine hindamiseks vajalik teostada.