

LIITE I

**NIMI, LÄÄKEMUOTO, LÄÄKEVALMISTEIDEN VAHVUUDET, ELÄINLAJI,
ANTOREITIT JA MYYNTILUVAN HALTIJA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Hakija	Valmisteen kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlajit	Antotiheys ja antoreitti	Suosittelut annos
Itävalta		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Belgia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Tanska		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Saksa	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Kreikka		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Espanja		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Ranska		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Hakija	Valmisteen kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlajit	Antotiheys ja antoreitti	Suosittelut annos
Unkari		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Irlanti		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Italia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Luxemburg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Alankomaat		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Puola		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)
Portugali		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta/45 painokg)

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Hakija	Valmisteen kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlajit	Antotiheys ja antoreitti	Suosittelun annos
Yhdistynyt kuningaskunta		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Injektiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	45 mg/ml	Hevonen (täysikasvuinen ja varsa)	Kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa; Laskimoon ja lihakseen	1 mg kefkinomia/painokg (1 ml käyttökuuntoon saatettua liuosta/45 painokg)

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

1. Johdanto ja tausta

Cobactan IV 4.5% on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, ja se sisältää 45 mg/ml kefkinomia (sulfaattina). Valmisteen käyttöaiheena on *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* -bakteerin aiheuttamien hengitystiesairauksien hoito hevosilla ja sellaisten *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttamien vakavien bakteeri-infektioiden hoito varsoilla, joissa on suuri septikemian riski.

Saksa, joka on Cobactan IV 4.5% -valmistetta koskevan tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltio, ilmoitti Euroopan lääkevirastolle (EMA) 2. maaliskuuta 2006, ettei eläinlääkkeiden keskinäisen tunnustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(v)) ollut päässyt sopimukseen valmistesta. Kysymys on pantu vireille eläinlääkekomiteassa (CVMP) direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan, sellaisena kuin se on muutettuna, nojalla.

Syynä tähän oli, että Yhdistyneen kuningaskunnan kansallinen toimivaltainen viranomainen Veterinary Medicines Directorate (VMD) katsoi, että tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa mahdollisen vakavan riskin kansanterveydelle seuraavista syistä:

- Lähtöaineena olevan 2,3-sykloheksenopyridiinin osalta, jota esiintyy myös epäpuhtautena vaikuttavassa aineessa eli kefkinomissa, on raportoitu positiivisesta *in vitro* -mutageenisuustestistä. Vaikka kahdessa *in vivo* -mikrotumatestissä saatiin negatiivisia tuloksia, positiivisia *in vitro* -tuloksia ei voida kumota, sillä kummassakin *in vivo* -tutkimuksessa arvioitiin vaikutuksia luuydinsoluihin. Katsotaan, että toisesta *in vivo* -tutkimuksesta on saatava negatiivinen tulos käyttämällä eri kudosta, ennen kuin tätä epäpuhtautta koskevat epäilyt on poistettu.

CVMP käynnisti 14.–16. maaliskuuta 2006 pitämässään kokouksessa direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdassa, sellaisena kuin se on muutettuna, tarkoitetun lausuntopyyntöä koskevan menettelyn kefkinomia sisältävän Cobactan IV 4.5% -valmisteen osalta. Esitetyt kysymykset liittyivät 2,3- sykloheksenopyridiinin, kefkinomin lähtöaineen ja epäpuhtauden, mahdollista mutageenisuutta koskeviin epäilyihin, ja ne toimitettiin myyntiluvan haltijalle 16. maaliskuuta 2006. Vastaus toimitettiin EMA:lle 23. maaliskuuta 2006.

2. Keskustelu

2.1 Lähtöaineena olevan 2,3-sykloheksenopyridiinin turvallisuusepäilyihin liittyvät seikat

Yhteensä 11:stä 2,3-sykloheksenopyridiinistä saatavilla olevasta genotoksisuustutkimuksesta, joissa tutkittiin joko 2,3-sykloheksenopyridiiniä epäpuhtautena sisältävää kefkinomia tai pelkkää 2,3-sykloheksenopyridiiniä, yhdestä testistä (kromosomiberraatio *in vitro* -olosuhteissa) saatiin positiivinen vaste ja ainoastaan suurella 2,3-sykloheksenopyridiinin pitoisuudella, kun taas myöhemmässä nisäkkäiden *in vivo* -mikrotumatestissä saatiin negatiivinen vaste.

CVMP päätteli, ettei *in vitro* -olosuhteissa havaittua klastogeenista potentiaalia ole osoitettu *in vivo* -olosuhteissa. *In vivo* -tulokset ovat merkitsevämpiä ihmisen altistuksen kannalta, joten nämä tulokset ”kumoavat” *in vitro* -testien tulokset. Kun otetaan huomioon (1) luuydinkudoksen suuri lisääntymisnopeus, (2) laskimonsisäinen antoreitti ja (3) käytettävät suuret annokset, on erittäin epätodennäköistä, että toisesta *in vivo* -testistä toisella kudoksella saataisiin positiivinen tulos. CVMP on sitä mieltä, että on osoitettu riittävästi, ettei 2,3-sykloheksenopyridiinillä ole klastogeenista potentiaalia *in vivo* -olosuhteissa, ja ettei lisätutkimuksia siten tarvita.

2.2 Kefkinomin koostumusta koskevat tiedot erityisesti epäpuhtautena olevan 2,3-sykloheksenopyridiinin osalta

Cobactan IV 4.5% -valmisteen valmistuksessa käytettävän vaikuttavan aineen eli steriilin kefkinomisulfaatin koostumuksesta sekä valmiin Cobactan IV 4.5% -valmisteen kuiva-aineen koostumuksesta myyntiin luovutettaessa ja kestoajan päättyessä on toimitettu tietoja. Kefkinomisulfaatin koostumusta koskevien tietojen mukaan 2,3-sykloheksenopyridiinin pitoisuus on ≤ 1 %. Koostumusta myyntiin luovutettaessa ja kestoajan päättyessä koskevien tietojen mukaan 2,3-sykloheksenopyridiinin pitoisuudet ovat ≤ 1 % ja $\leq 1,5$ %.

2.3 Kefkinomin ja sen lähtöaineena olevan 2,3-sykloheksenopyridiinin mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat tiedot

Genotoksisuustestejä tehtiin 1 %:n epäpuhtauspitoisuudella kefkinomilla (kahdeksan testiä), ja lisäksi tehtiin kolme testiä pelkällä 2,3-sykloheksenopyridiinillä.

Kromosomiaberraatiosta raportoitiin yksi positiivinen tulos. Kiinanhamsterin keuhkofibroplasteissa *in vitro* -olosuhteissa 2,3-sykloheksenopyridiini aiheutti rakenteellisia kromosomaalisia aberraatioita annoksella 600–700 µg/ml annosriippuvaisesti, kun menetelmään kuului metabolinen aktivaatio. Suoralla menetelmällä 2,3-sykloheksenopyridiini aiheutti lieviä rakenteellisia kromosomaalisia aberraatioita annoksella 350 µg/ml 24 ja 48 tunnin hoidoissa.

In vitro -olosuhteissa saatua positiivista tulosta tutkittiin lisää yhdessä *in vivo* -mikrotumatestissä. Tässä tutkimuksessa 2,3-sykloheksenopyridiiniä annettiin uros- ja naarashiirille 0,9 %:n NaCl:ssä kahdesti laskimoon 24 tunnin välein annoksina 7,5 mg, 25 mg ja 75 mg/painokilo. Suurin annos vastasi suurinta siedettyä annosta annosvälin löytämistä koskevassa testissä, ja se aiheutti päätutkimuksen kaikissa eläimissä selkeitä toksisuusoireita muttei kuolemia. Testissä käytettiin asianmukaista positiivista verrokkia. Testin tulos oli negatiivinen.

Hoidettujen kohde-eläinten plasmasta mitatut suurimmat kefkinomipitoisuudet (esim. 2 µg/ml annoksen 1 mg/ painokilo jälkeen) verrattuna odotettuihin 2,3-sykloheksenopyridiinin pitoisuuksiin (esim. 1 % tätä epäpuhtautta kefkinomissa tuottaa 0,02 µg 2,3-sykloheksenopyridiiniä yhtä plasmamillilitraa kohti) osoittavat, että useiden satojen mikrogrammojen pitoisuudet millilitraa kohti positiivisessa *in vitro* -testissä ylittävät selvästi *in vivo* -olosuhteissa merkitsevät pitoisuudet. Tulokset olivat negatiivisia myös niissä neljässä *in vivo* -genotoksisuustestissä, jotka tehtiin kefkinomilla pieninä ja suurina 2,3-sykloheksenopyridiinin pitoisuuksina. Siten voidaan päätellä, ettei *in vitro* -olosuhteissa havaittu vaikutus ole biologisesti merkitsevä.

In vivo -tulokset ovat merkitsevämpiä ihmisen altistuksen kannalta, sillä nämä tulokset ”kumoavat” *in vitro* -testien tulokset. *In vitro* -olosuhteissa havaittua klastogeenista potentiaalia ei ole osoitettu *in vivo* -olosuhteissa.

3. Johtopäätökset

Yhdessä *in vitro* -testissä suurilla pitoisuuksilla havaittua 2,3-sykloheksenopyridiinin klastogeenista potentiaalia ei voitu vahvistaa suurimmalla testatulla laskimoannoksella (2 000 mg/painokilo) *in vivo* -mikrotumatestissä. Kun otetaan huomioon testien ansiot ja rajoitukset sekä se, että vain yhdessä tutkimuksessa 11:stä saatiin positiivisia tuloksia, voidaan päätellä, ettei ole aihetta epäillä, että 2,3-sykloheksenopyridiini voisi aiheuttaa mahdollisen vakavan riskin kansanterveydelle. Komitea katsoi siksi, ettei aineen arvioimiseksi tarvita uusia mutageenisuustutkimuksia.