

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, LES ESPÈCES ANIMALES, LES VOIES
D'ADMINISTRATION ET LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Autriche		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Belgique		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Danemark		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Allemagne	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Grèce		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Espagne		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
France		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Hongrie		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Irlande		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Italie		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Luxembourg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Pays-Bas		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Pologne		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)
Portugal		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Royaume-Uni		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Poudre et solvant pour solution injectable	45 mg/ml	Cheval (adulte et poulain)	Une ou deux fois par jour ; Utilisation intraveineuse et intramusculaire	1 mg cefquinome/kg de poids corporel (1 ml de solution reconstituée/45 kg de poids corporel)

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

1. Introduction et contexte

Cobactan IV 4,5 %, présenté sous forme de poudre et solvant pour solution injectable, contient 45 mg/ml de cefquinome (sous forme de sulfate). Le produit est indiqué pour le traitement des maladies respiratoires chez les chevaux dues au *Streptococcus equi* sous-espèce *zooepidemicus* et des infections bactériennes sévères associées à un risque élevé de septicémie chez les poulains dans lesquelles la bactérie *Escherichia coli* est impliquée.

Le 2 mars 2006, l'Allemagne, État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle relative à Cobactan IV 4,5 %, a averti l'EMA que le groupe de coordination pour les procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle - Vétérinaire (CMD(v)) n'était pas parvenu à un accord sur ce produit. Le CVMP a été saisi, en vertu de l'article 33(4) de la directive 2001/82/CE, telle qu'amendée.

Le motif de la saisine était que l'autorité nationale compétente au Royaume-Uni, Veterinary Medicines Directorate (VMD), avait considéré que cette spécialité pharmaceutique pouvait présenter un risque grave de santé public aux motifs suivants :

- Un test *in vitro* des propriétés mutagènes de la matière première, 2,3-cyclohexénopyridine, également présente sous forme d'impureté dans le principe actif, cefquinome, s'est révélé positif. Malgré les résultats négatifs de deux tests *in vivo* sur le micronucleus, les résultats *in vitro* positifs ne sont pas réfutés, car les deux études *in vivo* portaient sur l'évaluation des effets sur les cellules de la moelle osseuse. Un résultat négatif dans une deuxième étude *in vivo* utilisant un autre tissu est nécessaire pour calmer les inquiétudes relatives à cette impureté.

Au cours de sa réunion du 14 au 16 mars 2006, le CVMP a lancé une procédure de saisine en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE, telle qu'amendée, pour Cobactan IV 4,5 % contenant du cefquinome. Les questions identifiées concernaient les inquiétudes soulevées par les propriétés mutagènes potentielles du 2,3-cyclohexénopyridine, la matière première et l'impureté du cefquinome ; ces questions ont été soumises au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché le 16 mars 2006. La réponse a été soumise à l'EMA le 23 mars 2006.

2. Discussion

2.1 Prise en compte des inquiétudes relatives à la sécurité concernant la matière première 2,3-cyclohexénopyridine

Sur les 11 études de génotoxicité du 2,3-cyclohexénopyridine, effectuées sur du cefquinome contenant l'impureté 2,3-cyclohexénopyridine ou sur le 2,3-cyclohexénopyridine lui-même, un test (aberration chromosomique *in vitro*) a donné une réponse positive et seulement à une concentration élevée de 2,3-cyclohexénopyridine, tandis que le test sur mammifère *in vivo* sur le micronucleus s'est révélé négatif.

Le CVMP a conclu que le potentiel clastogène *in vitro* n'avait pas été démontré *in vivo*. Étant donné que les résultats *in vivo* sont plus pertinents en ce qui concerne l'exposition humaine, ces résultats « annulent » les résultats des tests *in vitro*. Compte tenu (1) du taux élevé de prolifération dans le tissu de moelle osseuse, (2) de la voie d'administration intraveineuse et (3) des doses élevées utilisées, il est hautement improbable qu'un deuxième test *in vivo* au niveau d'un autre tissu donne un résultat positif. Pour conclure, le CVMP reconnaît que les preuves de l'absence de potentiel clastogène *in vivo* du 2,3-cyclohexénopyridine sont suffisantes et que d'autres études ne sont pas justifiées.

2.2 Données relatives à la spécification du cefquinome, en particulier l'impureté 2,3-cyclohexénopyridine

Les spécifications du principe actif sulfate de cefquinome stérile, utilisé dans la fabrication de Cobactan IV 4,5 % et les spécifications au moment de la mise sur le marché et à la fin de la durée de conservation pour la poudre du produit fini Cobactan IV 4,5 % ont été fournies. Les spécifications relatives au sulfate de cefquinome indiquent une teneur en 2,3- cyclohexénopyridine ≤ 1 %. Les spécifications au moment de la mise sur le marché et à la fin de la durée de conservation indiquent des teneurs en 2,3-cyclohexénopyridine respectivement ≤ 1 % et $\leq 1,5$ %.

2.3 Données relatives aux propriétés mutagènes et carcinogènes du cefquinome et de sa matière première 2,3-cyclohexénopyridine

Une étude de génotoxicité a été effectuée avec une concentration d'impureté de 1 % avec le cefquinome (8 tests) ; de plus, 3 tests ont été réalisés avec le 2,3-cyclohexénopyridine seul.

Un résultat positif sur une aberration chromosomique a été signalé. Dans les fibroblastes pulmonaires du hamster chinois *in vitro*, le 2,3-cyclohexénopyridine a induit des aberrations chromosomiques structurales à des doses comprises entre 600 et 700 µg/ml de façon dose-dépendante lorsqu'une activation métabolique était prévue dans la méthode. Avec la méthode directe, le 2,3-cyclohexénopyridine a induit de légères aberrations chromosomiques structurales à une dose de 350 µg/ml avec des traitements de 24 et 48 heures.

L'étude du résultat positif *in vitro* s'est poursuivie par un test *in vivo* sur le micronucleus. Dans cette étude, le 2,3-cyclohexénopyridine a été administré dans du NaCl à 0,9 % à deux reprises par voie intraveineuse à un intervalle de 24 heures et à des doses de 7,5, 25 et 75 mg/kg de poids corporel à des souris mâles et femelles. La dose la plus élevée correspond à la dose maximale tolérée dans un essai de détermination de la plage de doses ; elle est également à l'origine de symptômes clairs de toxicité, mais sans létalité chez l'ensemble des animaux de l'étude principale. Un témoin positif approprié a été utilisé. Le résultat du test était négatif.

La comparaison des concentrations maximales de cefquinome mesurées dans le plasma des animaux cibles traités (par ex., 2 µg/ml après une dose de 1 mg/kg de poids corporel) avec les concentrations de 2,3-cyclohexénopyridine prévues (par ex., 1 % de cette impureté dans le cefquinome donnant 0,02 µg de 2,3-cyclohexénopyridine/ml plasma) montre que les concentrations de plusieurs centaines de µg/ml dans le test *in vitro* positif dépassent de loin les concentrations pertinentes *in vivo*. De même, les 4 tests de génotoxicité *in vivo* effectués avec le cefquinome à des concentrations faibles et élevées de 2,3-cyclohexénopyridine se sont révélés négatifs. On peut donc en conclure que l'effet observé *in vitro* n'est pas biologiquement significatif.

Les résultats *in vivo* sont plus pertinents en ce qui concerne l'exposition humaine, car ces résultats « annulent » les résultats des tests *in vitro*. Le potentiel clastogène *in vitro* n'a pas été démontré *in vivo*.

3. Conclusions

Les résultats spécifiques concernant le potentiel clastogène du 2,3-cyclohexénopyridine dans un test *in vitro* à des concentrations élevées n'ont pas été confirmés à la dose intraveineuse la plus élevée testée (2000 mg/kg de poids corporel) lors du test *in vivo* sur le micronucleus. Compte tenu des valeurs intrinsèques, des limites des tests et du résultat positif d'un seul test sur onze, on peut conclure qu'il n'existe aucune inquiétude quant à l'existence d'un risque sérieux de santé publique associé au 2,3-cyclohexénopyridine. Le Comité considère donc que d'autres études sur les propriétés mutagènes de la substance ne sont pas nécessaires.