

I. MELLÉKLET

**GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK NEVE, GYÓGYSZERFORMÁJA, HATÁSERŐSSÉGE,
ÁLLATFAJOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJA**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Termék találmányi neve	Gyógyszer-forma	Hatás-erősség	Állatfajok	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Ausztria		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscu-laris alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Belgium		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscu-laris alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Dánia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscu-laris alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Német-ország	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscu-laris alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Görögország		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscu-laris alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Spanyolország		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscu-laris alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Franciaország		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscu-laris alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Termék találmányi neve	Gyógyszer-forma	Hatás-erősség	Állatfajok	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Magyarország		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Írország		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Olaszország		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Luxemburg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Hollandia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Lengyelország		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)
Portugália		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Termék találmányi neve	Gyógyszer-forma	Hatás-erősség	Állatfajok	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Egyesült Királyság		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Por és oldószer injekciós oldathoz	45 mg/ml	Ló (felnőtt és csikó)	Naponta egyszer vagy kétszer; Intravénás vagy intramuscularis alkalmazás	1 mg cefquinome/ttkg (1 ml oldat/45 ttkg)

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Bevezetés és háttér

A Cobactan IV 4,5% por formában az injekciós oldat elkészítéséhez szükséges oldószerrel együtt csomagolva áll rendelkezésre, az elkészített oldat 1 ml-re 45 mg cefquinome-t tartalmaz (szulfát formájában). A készítmény a lovak *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* által okozott légúti megbetegedésének és a septicæmia magas kockázatával járó olyan súlyos bakteriális fertőzésben szenvedő csikók kezelésére javasolt, ahol az *Escherichia coli* jelenléte igazolt.

A kölcsönös elismerési eljárás (MRP) referencia tagállama, Németország, 2006. március 2-án a Cobactan IV 4,5%-kal kapcsolatban arról értesítette az EMEA-t, hogy az állatgyógyászati készítmények kölcsönös elismerési eljárását és a decentralizált eljárást koordináló munkacsoport (CMD(v)) a terméket illetően nem tudott megállapodásra jutni a módosított 2001/82/EK irányelv 33. cikk (4) bekezdésének megfelelően, ezért az ügy a CVMP elé lett terjesztve.

Ennek az volt az oka, hogy az Egyesült Királyság illetékes nemzeti hatósága, az Állatgyógyászati Készítmények Igazgatósága (VMD) úgy ítélte meg, hogy ez a gyógyszerkészítmény potenciálisan súlyos veszélyt jelenthet a közegészségügyre a következő okok miatt:

- A 2,3 ciklohexenopiridin kiindulási anyagra vonatkozóan, ami szennyező anyagként a cefquinome hatóanyagban is előfordul, egy pozitív *in vitro* mutagenitás vizsgálati eredményt jelentettek. Annak ellenére, hogy két *in vivo* micronucleus vizsgálatban is az eredmény negatív volt, nem érvénytelenítették a pozitív *in vitro* eredményeket, mivel mindkét *in vivo* vizsgálat a csontvelő sejtekben kifejtett hatások értékelését foglalta magában. Úgy ítélték meg, hogy egy második, eltérő szöveten végzett *in vivo* vizsgálat negatív eredményére van szükség a szennyezéssel kapcsolatos aggodalmak eloszlatásához.

A CVMP a 2006. március 14-16-i ülésén indította el a cefquinome-t tartalmazó Cobactan IV 4,5%, 2001/82/EK irányelv 33. cikk (4) bekezdése szerinti módosított beterjesztési eljárást. Az azonosított kérdések a cefquinome kiindulási anyagának és szennyező anyagának, a 2,3-ciklohexenopiridinnak, potenciális mutagenitásával kapcsolatban merültek fel és 2006. március 16-án lettek a forgalomba hozatali engedély jogosultjának átadva. A választ az EMEA 2006. március 23-án kapta meg.

2. Megbeszélés

2.1 A 2,3-ciklohexenopiridin kiindulási anyaggal kapcsolatos ártalmatlansági aggodalmak megfontolása

A 2,3-ciklohexenopiridinre vonatkozóan rendelkezésre álló 11 genotoxikológiai vizsgálat közül - 2,3-ciklohexenopiridin szennyezést tartalmazó cefquinome-mal vagy a 2,3-ciklohexenopiridinnel önmagában végezve - egy vizsgálat (*in vitro* kromoszóma rendellenesség) eredményezett pozitív reakciót, és az is csak magas 2,3-ciklohexenopiridin koncentrációnál, jóllehet az ezt követően emlősökkel végzett *in vivo* micronucleus teszt negatív választ eredményezett.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az *in vitro* clastogen potenciál *in vivo* nem igazolható. Mivel az *in vivo* eredmények a legrelevánsabbak a humán kitettségére, ezek az eredmények „érvénytelenítik” az *in vitro* vizsgálatokból származó eredményeket. Feltételezve (1) a csontvelő szövet nagy szaporodási sebességét, (2) az intravénás alkalmazási módot és (3) az alkalmazott nagy dózist, nagyon valószínűtlen, hogy egy másik szövetben végzett második *in vivo* vizsgálat pozitív eredményt adna. Végeredményben a CVMP egyetért azzal, hogy kielégítően igazolva lett, hogy a 2,3-ciklohexenopiridin nem rendelkezik *in vivo* clastogen potenciállal, és hogy további vizsgálatok végzése nem indokolt.

2.2 A cefquinome specifikációjára, konkrétan a 2,3-ciklohexenopiridin szennyezésre vonatkozó adatok

Megadták a Cobactan IV 4,5% gyártásához használt steril cefquinome szulfát hatóanyag specifikációját, valamint a Cobactan IV 4,5% por késztermék specifikációját felszabadításkor és a lejáratí idő végén. A cefquinome szulfát a specifikáció szerint $\leq 1\%$ 2,3-ciklohexenopiridint tartalmaz. A specifikáció szerint a 2,3-ciklohexenopiridin tartalom a felszabadításkor és a lejáratí idő végén $\leq 1\%$, ill. $\leq 1,5\%$.

2.3 A cefquinome és kiindulási anyaga, a 2,3-ciklohexenopiridin, mutagenitására és karcinogenitására vonatkozó adatok

A genotoxicitás vizsgálatokat 1% szennyező anyagot tartalmazó cefquinome-mal (8 vizsgálat) végeztek el, és ezen kívül további 3 vizsgálatot végeztek a 2,3-ciklohexenopiridinnel önmagában.

Egy pozitív kromoszóma rendellenesség vizsgálati eredményt jelentettek. Kínai hörcsög tüdő fibroblastjában *in vitro* a 2,3-ciklohexenopiridin 600-700 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban strukturális kromoszóma rendellenességet idézett elő, dózis-függő módon, a vizsgálati módszerben metabolikus aktiválást alkalmazva. Közvetlen módszert alkalmazva a 2,3-ciklohexenopiridin 350 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban 24 és 48 órai kezeléssel enyhe strukturális kromoszóma rendellenességet váltott ki.

Az *in vitro* pozitív eredményt *in vivo* micronucleus teszttel vizsgálták tovább. Ebben a vizsgálatban a 2,3-ciklohexenopiridint 0,9% NaCl oldatban intravénásan alkalmazták 24 órás időközönként, 7,5, 25 és 75 mg/ttkg adagban, hím és nőstény egereken. A legnagyobb adag a dózistartomány vizsgálatban megállapított legnagyobb tolerálható adagnak felelt meg, és a fő vizsgálat minden állatában egyértelmű toxicitási tüneteket váltott ki, de halálesetet nem okozott. Megfelelő pozitív kontrollt alkalmaztak. A vizsgálat eredménye negatív volt.

A kezelt cél állatok plazmájában mért cefquinome maximum koncentrációk (pl. 2 $\mu\text{g/ml}$ egy 1 mg/ttkg adag után) összehasonlítva a várt 2,3-ciklohexenopiridin koncentráció értékekkel (pl. a 0,02 $\mu\text{g/ml}$ 2,3-ciklohexenopiridin/ml plazma koncentrációhoz vezető 1% szennyezés a cefquinome-ban) azt mutatják, hogy a pozitív *in vitro* vizsgálatokban mért több száz $\mu\text{g/ml}$ koncentrációk messze meghaladják az *in vivo* vizsgálatok koncentrációját. A magas és alacsony 2,3-ciklohexenopiridin koncentrációjú cefquinome-mal végzett 4 *in vivo* genotoxicitási vizsgálat eredménye is negatív volt. Tehát azt a következtetést lehet levonni, hogy az *in vitro* vizsgálatban látott hatásnak nincs biológiai relevanciája.

A humán kitettségre az *in vivo* eredmények a legrelevánsabbak, mivel ezek az eredmények „érvénytelenítik” az *in vitro* vizsgálatokban nyert eredményeket. Az *in vitro* clastogen hatás *in vivo* nem volt igazolható.

3. Következtetések

Az egy *in vitro* vizsgálatban a 2,3-ciklohexenopiridin magas koncentrációjánál mért specifikus clastogen potenciálról nem volt igazolható, hogy az a vizsgált legnagyobb intravénás dózissal (2000 mg/ttkg) végzett *in vivo* micronucleus vizsgálatban is megtalálható. Figyelembe véve a valódi értékeket és a vizsgálat korlátait, valamint azt, hogy a tizenegy vizsgálatból csak egy adott pozitív eredményt, az a következtetés vonható le, hogy nincsenek aggályok azzal kapcsolatban, hogy a 2,3-ciklohexenopiridin potenciálisan súlyos kockázatot jelenthet a közegészségügyre. Ezért a Bizottság úgy ítélte meg, hogy nincs szükség további mutagenitás vizsgálatokra az anyag kiértékeléséhez.