

ALLEGATO I

**NOME, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO DEI PRODOTTI MEDICINALI, SPECIE
ANIMALE, VIE DI SOMMINISTRAZIONE E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Austria		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Belgio		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Danimarca		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Germania	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Grecia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Spagna		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Francia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Ungheria		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Irlanda		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Italia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Lussemburgo		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Paesi Bassi		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Polonia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)
Portogallo		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Regno Unito		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	45 mg/ml	Cavallo (adulto e puledro)	Una o due volte al giorno; Uso endovenoso e intramuscolare	1 mg cefquinome/kg di peso corporeo (1 ml di soluzione ricostituita/45 kg di peso corporeo)

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione e antefatti

Cobactan IV 4,5%, polvere e solvente per soluzione iniettabile, contiene 45 mg/ml di cefquinome (come solfato). Il prodotto è indicato per il trattamento delle patologie respiratorie dei cavalli causate da *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* e delle infezioni batteriche gravi dei puledri con elevato rischio di setticemia nelle quali è implicata l'*Escherichia coli*.

Il 2 marzo 2006 la Germania, Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento relativa a Cobactan IV 4,5%, ha informato l'EMA che il Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentralizzazione in veterinaria (CMDv) non è riuscito a raggiungere un accordo sul prodotto. La questione è stata rinviata al CVMP ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche.

Il motivo del disaccordo va ricercato nel fatto che l'autorità nazionale competente del Regno Unito, la *Veterinary Medicines Directorate* (VMD, Direzione dei medicinali veterinari del ministero britannico), ha ritenuto che questo prodotto medicinale potesse rappresentare un grave rischio potenziale per la salute pubblica per i seguenti motivi:

- Per la sostanza di partenza, 2,3 cicloexenopiridina, presente anche come impurità nel principio attivo cefquinome, è stato citato un test *in vitro* di mutagenicità positivo. Se è vero che sono stati ottenuti anche risultati negativi in due test *in vivo* sui micronuclei, non si possono negare i risultati positivi riscontrati *in vitro*, poiché entrambi gli studi *in vivo* comportavano la valutazione degli effetti sulle cellule del midollo osseo. Si ritiene che, per poter fugare i timori su questa impurità, sia necessario avere un risultato negativo in un secondo studio *in vivo* utilizzando un tessuto diverso.

Nel corso della riunione del 14-16 marzo 2006 il CVMP ha avviato una procedura di deferimento per Cobactan IV 4,5% contenente cefquinome, ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche. Gli aspetti esaminati riguardavano i timori sollevati sulla potenziale mutagenicità della 2,3 cicloexenopiridina, la sostanza di partenza e l'impurità del cefquinome; tali aspetti sono stati resi noti al titolare dell'AIC il 16 marzo 2006. La risposta è stata inoltrata all'EMA il 23 marzo 2006.

2. Discussione

2.1 Considerazioni sui timori per la sicurezza relativi alla sostanza di partenza 2,3 cicloexenopiridina

Degli 11 studi di genotossicità disponibili per la 2,3 cicloexenopiridina, condotti con il cefquinome contenente l'impurità 2,3 cicloexenopiridina o con la 2,3 cicloexenopiridina da sola, un test (aberrazione cromosomica *in vitro*) ha dato un risultato positivo ma soltanto con elevate concentrazioni di 2,3 cicloexenopiridina, mentre il successivo test dei micronuclei *in vivo* nei mammiferi è risultato negativo.

Il CVMP ha concluso che il potenziale clastogenico *in vitro* non fosse dimostrato *in vivo*. Poiché i risultati *in vivo* sono i più rilevanti per l'esposizione umana, questi risultati "annullano" quelli ottenuti con i test *in vitro*. Data (1) l'elevata velocità di proliferazione del tessuto del midollo osseo, (2) la via di somministrazione endovenosa e (3) le alte dosi impiegate, è molto improbabile che un secondo test *in vivo* su un altro tessuto possa fornire un risultato positivo. In conclusione il CVMP concorda che l'assenza di un potenziale clastogenico *in vivo* della 2,3 cicloexenopiridina è stata sufficientemente dimostrata e che non sono necessari ulteriori studi.

2.2 Dati relativi alle specifiche del cefquinome, in particolare in rapporto all'impurità 2,3 cicloexenopiridina

Sono state fornite le specifiche del principio attivo cefquinome solfato sterile utilizzato per la produzione di Cobactan IV 4,5% e le specifiche all'inizio e alla fine del periodo di validità per la polvere del prodotto finito Cobactan IV 4,5%. Le specifiche del cefquinome solfato riportano un contenuto di 2,3 cicloexenopiridina $\leq 1\%$. Le specifiche al momento dell'immissione in commercio e alla fine del periodo di validità riportano un contenuto di 2,3 cicloexenopiridina rispettivamente $\leq 1\%$ e $\leq 1,5\%$.

2.3 Dati relativi alla mutagenicità e alla carcinogenicità del cefquinome e alla sua sostanza di partenza 2,3 cicloexenopiridina

I test di genotossicità con il cefquinome (8 test) sono stati effettuati a concentrazioni dell'1% di impurità; sono stati inoltre effettuati 3 test con la sola 2,3 cicloexenopiridina.

È stato registrato un risultato positivo all'aberrazione cromosomica. Nei fibroblasti polmonari di criceto cinese *in vitro* la 2,3 cicloexenopiridina ha indotto aberrazioni cromosomiche strutturali a 600-700 $\mu\text{g/ml}$ con una modalità dose-dipendente quando nel metodo è stata inserita l'attivazione metabolica. Nel metodo diretto la 2,3 cicloexenopiridina ha indotto lievi aberrazioni cromosomiche strutturali a 350 $\mu\text{g/ml}$ con trattamenti di 24 e 48 ore.

Il risultato positivo *in vitro* è stato ulteriormente approfondito con un test dei micronuclei *in vivo*. In questo studio la 2,3 cicloexenopiridina è stata somministrata due volte in NaCl 0,9% per via endovenosa con un intervallo di 24 ore a dosi di 7,5, 25 e 75 mg/kg di peso corporeo a topi maschi e femmine. La dose maggiore corrispondeva al massimo tollerato in un test di ricerca del range di dosaggio e ha anche causato evidenti sintomi di tossicità, ma senza alcun decesso in tutti gli animali dello studio principale. È stato utilizzato un controllo positivo appropriato. Il risultato del test è stato negativo.

Le massime concentrazioni di cefquinome misurate nel plasma degli animali bersaglio trattati (per esempio 2 $\mu\text{g/ml}$ dopo una dose di 1 mg/kg di peso corporeo) erano paragonabili alle concentrazioni attese di 2,3 cicloexenopiridina (per esempio l'1% di questa impurità nel cefquinome comportava 0,02 μg di 2,3 cicloexenopiridina nel plasma) e ciò dimostra che le concentrazioni di alcune centinaia di $\mu\text{g/ml}$ nel test *in vitro* positivo superano di gran lunga le relative concentrazioni *in vivo*. Inoltre, i 4 test di genotossicità *in vivo* effettuati con il cefquinome a concentrazioni basse ed elevate di 2,3 cicloexenopiridina hanno dato risultato negativo. Si può quindi concludere che l'effetto osservato *in vitro* non ha rilevanza biologica.

I risultati *in vivo* sono i più rilevanti per l'esposizione umana in quanto "annullano" quelli ottenuti con i test *in vitro*. Il potenziale clastogenico *in vitro* non è stato dimostrato *in vivo*.

3. Conclusioni

Le osservazioni specifiche di un potenziale clastogenico della 2,3 cicloexenopiridina in un test *in vitro* ad alta concentrazione non sono state confermate con la più elevata dose endovenosa testata (2000 mg/kg di peso corporeo) nel test dei micronuclei *in vivo*. Tenendo conto dei valori intrinseci e dei limiti dei test oltre che del fatto che solo 1 su 11 studi ha dato risultati positivi, si conclude che non vi sono motivi di apprensione che la 2,3 cicloexenopiridina possa rappresentare un rischio potenziale grave per la salute pubblica. Il Comitato di conseguenza ha concluso che non sono necessari ulteriori studi di mutagenicità per valutare la sostanza.