

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMAS, VAISTŲ FORMA, STIPRUMAS, GYVŪNŲ RŪŠYS, VARTOJIMO
BŪDAI IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Pareiškėjas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Austrija		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Belgija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Danija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Vokietija	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Graikija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Ispanija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Prancūzija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Pareiškėjas	Sugavotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Vengrija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Airija		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Italija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Liuksemburgas		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Nyderlandai		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Lenkija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)
Portugalija		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Pareiškėjas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Jungtinė Karalystė		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai ruošti	45 mg/ml	Arkliai (suaugę ir kumeliukai)	Vieną ar du kartus per dieną; Leidžiamas į veną ar į raumenis	1mg cefkvinomo/kg kūno svorio (1 ml atstatomojo tirpalo/45 kg kūno svorio)

II PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

1. Įvadas ir pagrindas

Cobactan IV 4.5%, pateikiamo milteliais ir tirpikliu injekcinėms suspensijoms ruošti, sudėtyje yra 45 mg/ml cefkvinomo (sulfato pavidalu). Preparatas skirtas gydyti arklių kvėpavimo takų ligas, sukiamas *Streptococcus equi* (zooepidemicus porūšio), ir daugybę bakterinių infekcijų, esant didelei kumeliukų septicemijos rizikai, sukiamai *Escherichia coli*.

Laiduojanti šalis dėl Cobactan IV 4.5% (Vokietija) abipusio pripažinimo procedūros 2006 m. kovo 2 d. informavo EMEA, kad abipusio pripažinimo ir decentralizavimo procedūrų koordinacinė grupė, remdamasi Komisijos direktyva 2001/82/EB, nepasiekė susitarimo dėl produkto. Remiantis iš dalies pakeistos direktyvos 2001/83/EB 33 straipsnio 4 dalimi, klausimas buvo perduotas Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Klausimo perdavimo priežastimi buvo Jungtinės Karalystės kompetetingos instancijos, Veterinarinės medicinos direktorato (VMD), nuomonė, kad šis vaistas gali sukelti rimtų pavojų visuomenės sveikatai, kadangi:

- buvo pranešta apie pradinės medžiagos 2,3-cikloheksenopiridino, kuri kaip priemaiša aptinkama veikliojoje medžiagoje, cefkvinomo teigiamą mutageniškumą *in vitro*. Nepaisant fakto, kad buvo gauti neigiami rezultatai dviejuose mikrobranduoliniuose tyrimuose *in vivo*, teigiami *in vitro* rezultatai nėra paneigti, kadangi abiejų tyrimų metu buvo vertinamas poveikis kaulų čiulpų ląstelėms. Nutarta, kad neigiami antrojo *in vivo* tyrimo, naudojus skirtingus audinius, rezultatai yra svarbūs, kol šios priemaišos kelia nerimą.

2006 m. kovo 14-16 d. įvykusio posėdžio metu veterinarinių vaistų komitetas pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalį dėl Cobactan IV 4.5%, kurio sudėtyje yra cefkvinomo. Buvo iškelti klausimai dėl nerimą keliančio galimo 2,3-cikloheksenopiridino (pradinės medžiagos) mutageniškumo ir cefkvinomo negrynumo, ir 2006 m. kovo 16 d. jie buvo perduoti registravimo liudijimo turėtojiui. Atsakymas EMEA buvo pateiktas 2006 m. kovo 23 d.

2. Diskusija

2.1 Svarstymai apie 2,3-cikloheksenopiridino (pradinės medžiagos) saugumą

Vienuolikoje 2,3-cikloheksenopiridino genotoksiškumo tyrimų, atliktų su cefkvinomu, kurio sudėtyje yra 2,3-cikloheksenopiridino priemaišų, ar vien tik su 2,3-cikloheksenopiridinu, rezultatai buvo teigiami (chromosomų aberacijos *in vitro*) tik esant didelei 2,3-cikloheksenopiridino koncentracijai, o vėlesnių žinduolių mikrobranduolinių tyrimų *in vivo* rezultatai buvo neigiami.

CVMP padarė išvadą, kad klastogeninis pajėgumas pasireiškė *in vitro*, bet ne *in vivo* tyrimuose. Kadangi *in vivo* tyrimų rezultatai yra svarbūs žmogui, jie „anuliuoja“ *in vitro* tyrimų rezultatus. Sukėlus didelį kaulų čiulpų audinio proliferacijos greitį, vartojant vaistą intraveniškai ir didelėmis dozėmis, mažai tikėtina, kad antrasis tyrimas *in vivo* kituose audiniuose sukels teigiamą rezultatą. Apibendrinant CVMP sutinka, kad buvo pakankamai pademonstruota, jog 2,3-cikloheksenopiridinas nepasižymi klastogeniniu pajėgumu *in vivo*, ir todėl nėra pagrindo tolesniems tyrimams.

2.2 Duomenys apie cefkvinomo specifikacijas, ypač siejant su 2,3-cikloheksenopiridino priemaišomis

Buvo pateiktos specifikacijos veikliajai medžiagai – cefkvinomo sulfatui, kuris sterilus naudojamas gaminant Cobactan IV 4.5%, ir reikalavimai galutinio produkto (Cobactan IV 4.5%) miltelių išskyrimo ir laikymo termino pabaigai. Reikalavimai cefkvinomo sulfatui nurodo, kad 2,3-cikloheksenopiridino kiekis jame turi būti $\leq 1\%$. Išskyrimo ir laikymo termino pabaigos reikalavimai nurodo 2,3-cikloheksenopiridino kiekį atitinkamai $\leq 1\%$ ir $\leq 1,5\%$.

2.3 Duomenys apie cefkvinomo ir jo pradinės medžiagos 2,3-cikloheksenopiridino mutageniškumą ir kancerogeniškumą

Genotoksiškumas buvo sukeltas esant 1% priemaišų koncentracijai cefkvinome (8 tyrimuose) ir dar 3 tyrimai buvo atlikti tik su 2,3-cikloheksenopiridinu.

Buvo pateiktas tik vienas teigiamas chromosomų aberacijos rezultatas. Kiniško žiurkėno plaučių fibroblastuose *in vitro* 2,3-cikloheksenopiridinas sukėlė struktūrines chromosomų aberacijas, dozuoiant 600-700 µg/ml ir taikant metabolinio aktyvinimo metodą. Tiriant tiesioginiu metodu, 2,3-cikloheksenopiridinas sukėlė silpnas struktūrines chromosomines aberacijas, gydant 350 µg/ml dozėmis per parą ir per 48 valandas.

Teigiami rezultatai *in vitro* buvo vėliau nustatyti *in vivo* mikrobranduoliniu tyrimu. Šio tyrimo metu 2,3-cikloheksenopiridinas su 0,9% NaCl du kartus su 24 val. pertrauka buvo leidžiamas į veną pelių patinams ir patelėms 7,5, 25 ir 75 mg/kg kūno svorio vienkartinėmis dozėmis. Didžiausia dozė atitiko maksimaliai toleruotą dozę visoje tyrimo metu vartotų dozių skalėje ir visiems tirtiems gyvūnams sukėlė aiškius toksiškumo simptomus, bet ne letališkumą. Buvo naudojama atitinkama teigiama kontrolė. Tyrimo rezultatai buvo neigiami.

Maksimali tiriamų gyvūnų (t. y. gydytų 2 µg/ml dozėmis po 1 mg/kg kūno svorio) cefkvinomo koncentracija kraujo plazmoje, palyginti su laukta 2,3-cikloheksenopiridino koncentracija (t. y. 1% priemaišų cefkvinome, lemiančių 0,02 µg 2,3-cikloheksenopiridino/ml plazmoje) rodo, kad jo koncentracija teigiamame *in vitro* tyrime keletu šimtų µg/ml viršija koncentraciją *in vivo* tyrime. Taip pat buvo atlikti 4 *in vivo* genotoksiškumo tyrimai su cefkvinomu mažomis ir didelėmis 2,3-cikloheksenopiridino koncentracijomis, kurie buvo neigiami. Todėl galima išvada, kad *in vitro* stebimas efektas nėra biologiškai svarbus.

In vivo rezultatai yra svarbiausi žmogui, kadangi šie rezultatai „panaikina“ *in vitro* tyrimo rezultatus. Klastogeninis pajėgumas nepasireiškė *in vivo* tyrimuose, bet gautas *in vitro*.

3. Išvados

Didelėmis koncentracijomis vartojamo vieno 2,3-cikloheksenopiridino klastogeninio pajėgumo *in vitro* tyrime konkretūs duomenys nepasitvirtino, leidžiant vaistą didelėmis dozėmis (2000 mg/kg *bolus*) į veną *in vivo* mikrobranduoliniame tyrime. Atsižvelgiant į tyrimo esminę vertę ir ribotumą bei į tai, kad iš vienuolikos tyrimų tik vienas pateikia teigiamus rezultatus, nuspręsta, kad 2,3-cikloheksenopiridinas nekelia potencialaus rimto pavojaus visuomenės sveikatai. Todėl, Komiteto įsitikinimu, medžiagos vertinimui nėra būtini tolesni mutageniškumo tyrimai.