

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMS, FARMACEITISKĀ FORMA, STIPRUMS, DZĪVNIEKU SUGAS,
LIETOŠANAS VEIDI UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Kandidāts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Austrija		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Beļģija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Dānija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Vācija	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Grieķija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Spānija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Francija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Kandidāts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Ungārija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Īrija		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Itālija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Luksemburga		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Nīderlande		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Polija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)
Portugāle		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Kandidāts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Lielbritānija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Pulveris un injekcijas šķīduma šķīdinātājs	45 mg/ml	Zirgi (pieauguši zirgi un kumēļi)	Vienreiz vai divreiz dienā; Intravenoza un intramuskulāra lietošana	1 mg cefkvinoma uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml sagatavota šķīduma uz 45 kg ķermeņa svara)

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

1. Ievads un pamatinformācija

Cobactan IV 4.5%, ko piedāvā kā pulveri kopā ar šķīdinātāju injekcijas šķīduma pagatavošanai, satur 45 mg/ml cefkvinoma (kā sulfāts). Zāles ir indicētas elpceļu slimību ārstēšanai zirgiem kas ir izraisītas ar *Streptococcus equi*. subsp. *zooepidemicus*, kā arī smagu bakteriālo infekciju, tostarp *Escherichia coli* infekcijas ārstēšanai kumeļiem, pastāvot augstam septicēmijas riskam.

Vācija, kas ir atsauces dalībvalsts Cobactan IV 4.5% savstarpējās atzīšanas procedūrā, 2006. g. 2. martā paziņoja EMEA, ka Savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa veterinārijas jomā (CMD(v)) nav varējusi panākt vienošanos par šīm zālēm. Saskaņā ar 33. panta 4. punktu Direktīvā 2001/82/EK ar grozījumiem šis jautājums ir nodots izskatīšanai CVMP.

Tam par iemeslu ir Apvienotās Karalistes valsts kompetentās iestādes Veterinārās medicīnas direktorāta (VMD) uzskats, ka šīs zāles var radīt potenciālus draudus sabiedrības veselībai, jo:

- ir ziņots par izejvielas 2,3-cikloheksēnopiridīna mutagenitāti *in vitro*, kas kā piemaisījums atrodama arī aktīvajā vielā cefkvinomā. Lai arī divos mikrokodolu testos *in vivo* ir iegūti negatīvi rezultāti, nevar noliegt pozitīvos *in vitro* rezultātus, jo abos *in vivo* pētījumos izmantoja kaula smadzeņu šūnās. Tiek uzskatīts, ka, lai mazinātu bažas par šo piemaisījumu, ir jāiegūst negatīvs rezultāts vēl vienā *in vivo* pētījumā, izmantojot citus audus.

CVMP sanāksmē, kas notika no 2006. g. 14. līdz 16. martam, uzsāka Cobactan IV 4.5% pārskatīšanas procedūru saskaņā ar 33. panta 4. punktu Direktīvā 2001/82/EK ar grozījumiem zālēm, kas satur cefkvinomu. Reģistrācijas apliecības īpašniekam 2006. g. 16. martā tika iesniegti jautājumi saistībā ar bažām, ko rada 2,3-cikloheksēnopiridīna iespējamā mutagenitāte, kas ir cefkvinoma izejviela un piemaisījums. Atbilde EMEA tika iesniegta 2006. g. 23. martā.

2. Iztirzājums

2.1. Apsvērumi sakarā ar bažām par izejvielas 2,3-cikloheksēnopiridīna nekaitīgumu

No 11 2,3-cikloheksēnopiridīna genotoksicitātes pētījumiem, kas veikti ar cefkvinomu, kas satur 2,3-cikloheksēnopiridīna piemaisījumu, vai ar pašu 2,3-cikloheksēnopiridīnu, vienā testā (hromosomu aberācijas *in vitro*) bija pozitīvi rezultāti, bet tikai lielā 2,3-cikloheksēnopiridīna koncentrācijā, kamēr vēlākajā *in vivo* testā ar zīdītāju mikrokodoliem rezultāts bija negatīvs.

CVMP secināja, ka *in vitro* klastogēnās īpašības netika apstiprinātas *in vivo*. Tā kā *in vivo* rezultāti vislabāk raksturo ietekmi uz cilvēku, šie rezultāti "apgāž" *in vitro* testos iegūtos rezultātus. Ņemot vērā 1) kaula smadzeņu audu lielo proliferācijas ātrumu, 2) intravenozo lietošanu un 3) lielo izmantoto devu, ir mazticams, ka vēl viens *in vivo* tests ar citiem audiem dotu pozitīvus rezultātus. Tādējādi CVMP piekrīt, ka ir gūti pietiekami pierādījumi, ka 2,3-cikloheksēnopiridīnam nepiemīt klastogēnas īpašības *in vivo*, un tālāki pētījumi nav vajadzīgi.

2.2. Dati saistībā ar cefkvinoma specifiskāciju, jo īpaši par 2,3-cikloheksēnopiridīna piemaisījumu

Tika iesniegtas aktīvās sastāvdaļas, sterilā cefkvinoma sulfāta, specifiskācijas, ko izmanto Cobactan IV 4.5% ražošanai, kā arī galaprodukta Cobactan IV 4.5% pulvera specifiskācijas tūlīt pēc tā izgatavošanas un glabāšanas laika beigās. Cefkvinoma sulfāta specifiskācijās noteiktais 2,3-cikloheksēnopiridīna saturs ir ≤ 1 %. Galaprodukta specifiskācijas nosaka 2,3-cikloheksēnopiridīna saturu pēc izgatavošanas un glabāšanas laika beigās attiecīgi ≤ 1 % un $\leq 1,5$ %.

2.3. Dati saistībā arcefkvinoma un tā izejvielas 2,3-cikloheksēnopiridīna mutagenitāti un kancerogenitāti

Genotoksicitātes testi tika veikti ar cefkvinomu (8 testi), kurā piemaisījuma koncentrācija bija 1 %. Bez tam tika veikti 3 testi ar pašu 2,3-cikloheksēnopiridīnu.

Tika ziņots par vienu pozitīvu rezultātu hromosomu aberāciju testā. Ķīnas kāmjā plaušu fibroblastos *in vitro* 2,3-cikloheksēnopiridīns (600-700 µg/ml) izraisīja no devas atkarīgas strukturālas hromosomu aberācijas, kad izmantoja metaboliskās aktivācijas metodi. Tiešajā metodē 2,3-cikloheksēnopiridīns (350 µg/ml) pēc 24 un 48 stundām inducēja vieglas strukturālas hromosomu aberācijas.

Pozitīvais *in vitro* rezultāts tika tālāk pētīts *in vivo* mikrokodolu testā. Šajā pētījumā 2,3-cikloheksēnopiridīnu (7,5, 25 un 75 mg/kg) divas reizes ar 24 stundu intervālu ievadīja intravenozi peļu tēviņiem un mātītēm kopā ar 0,9 % NaCl šķīdumu. Lielākā deva atbilda maksimālajai panesamai devai, kas bija noskaidrota, nosakot devu intervālu. Tā arī izsauca acīmredzamas toksicitātes pazīmes visos pamatpētījuma dzīvniekos, bet nebija letāla. Tika izmantota atbilstoša pozitīvā kontrole. Testa rezultāts bija negatīvs.

Maksimālās cefkvinoma koncentrācijas, kas noteiktas mērķdzīvnieku plazmā (piemēram, 2 µg/ml pēc 1 mg/kg devas) bija salīdzināmas ar sagaidāmām 2,3-cikloheksēnopiridīna koncentrācijām (piemēram, 1 % cefkvinona piemaisījuma dotu 0,02 µg 2,3-cikloheksēnopiridīna 1 ml plazmas) un uzrāda, ka vairāku simtu µg/ml koncentrācija pozitīvajā *in vitro* testā tālu pārsniedz attiecīgās koncentrācijas *in vivo*. Bez tam četri *in vivo* genotoksicitātes testi ar cefkvinomu, kas saturēja mazu un lielu 2,3-cikloheksēnopiridīna koncentrāciju, bija negatīvi. Tāpēc var secināt, ka *in vitro* novērotais efekts nav bioloģiski svarīgs.

Rezultāti *in vivo* vislabāk raksturo ietekmi uz cilvēku, jo šie rezultāti “apgāž” *in vitro* iegūtos rezultātus. Klastogēnās īpašības, ko novēroja *in vitro*, netika pierādītas *in vivo*.

3. Secinājumi

Klastogēnās īpašības, ko konstatēja vienā *in vitro* testā, izmantojot lielu 2,3-cikloheksēnopiridīna koncentrāciju, netika apstiprinātas *in vivo* mikrokodolu testā lielākajā pārbaudītajā intravenozajā devā (2000 mg/kg). Ņemot vērā testiem piemītošās vērtības un ierobežojumus, un to, ka tikai vienā no vienpadsmit pētījumiem ir konstatēti pozitīvi rezultāti, var secināt, ka 2,3-cikloheksēnopiridīns nevar radīt nopietnu potenciālu risku sabiedrības veselībai. Tāpēc komiteja uzskatīja, ka šīs vielas novērtēšanai nav jāveic papildu mutagenitātes pētījums.