

BIJLAGE I

**NAAM, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN DE GENEESMIDDELEN,
DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEGEN, EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	Fantasiename	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Oostenrijk		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
België		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Denemarken		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Duitsland	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Griekenland		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Spanje		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Frankrijk		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	Fantasiename	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Hongarije		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Ierland		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Italië		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Luxemburg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Nederland		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Polen		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)
Portugal		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Verenigd Koninkrijk		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	45 mg/ml	Paard (volwassen en veulen)	Eén- of tweemaal daags; Voor intraveneus of intramusculair gebruik	1mg cefquinome/kg lichaamsgewicht (1 ml gereconstitueerde oplossing/45 kg lichaamsgewicht)

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding en achtergrond

Cobactan IV 4,5%, gepresenteerd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, bevat 45 mg/ml cefquinome (als sulfaat). Het geneesmiddel is geïndiceerd voor de behandeling van ademhalingsaandoeningen bij paarden, veroorzaakt door *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* en ernstige bacteriële infecties met een hoog risico op septicemie bij veulens waarbij *Escherichia coli* betrokken is.

Duitsland, de rapporterende lidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure voor Cobactan IV 4,5%, informeerde het EMEA op 2 maart 2006 dat de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CMD(v)) er niet in geslaagd is tot een overeenkomst te komen over het geneesmiddel. Overeenkomstig artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, werd de kwestie doorverwezen naar het CVMP.

De reden hiervoor was dat de nationale bevoegde instantie in het Verenigd Koninkrijk, het Veterinary Medicines Directorate (VMD), van oordeel was dat dit geneesmiddel een ernstig risico kon inhouden voor de volksgezondheid, en wel om de volgende redenen:

- Voor het uitgangsmateriaal 2,3 cyclohexenopyridine, dat ook voorkomt als onzuiverheid in het werkzame bestanddeel, cefquinome, werd een positieve *in vitro* mutageniteitstest gerapporteerd. Ondanks het feit dat er ook negatieve resultaten waren in twee *in vivo* micronucleusonderzoeken, worden de positieve *in vitro* resultaten niet genegeerd, omdat in beide *in vivo* onderzoeken de effecten in beenmergcellen werden beoordeeld. Derhalve is een negatief resultaat in een tweede *in vivo* onderzoek met een ander weefsel vereist om de bezorgdheid over deze onzuiverheid weg te nemen.

Het CVMP startte tijdens zijn bijeenkomst van 14-16 maart 2006 een verwijzingsprocedure volgens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, voor cefquinome bevattend Cobactan IV 4,5%. De vastgestelde vragen hielden verband met de bezorgdheid die is ontstaan rondom de potentiële mutageniteit van 2,3-cyclohexenopyridine, het uitgangsmateriaal en de onzuiverheid van cefquinome, en werden de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op 16 maart 2006 voorgelegd. Op 23 maart 2006 kwam het antwoord bij het EMEA binnen.

2. Discussie

2.1 Overwegingen met betrekking tot de veiligheidsproblemen met het uitgangsmateriaal 2,3-cyclohexenopyridine

Uit de 11 beschikbare studies naar de genotoxiciteit van 2,3-cyclohexenopyridine, uitgevoerd met cefquinome dat de onzuiverheid 2,3-cyclohexenopyridine bevat of met 2,3-cyclohexenopyridine alleen, resulteerde één test (chromosoomafwijking *in vitro*) in een positieve respons en dat uitsluitend bij een hoge concentratie 2,3-cyclohexenopyridine, terwijl een daarop volgende *in vivo* micronucleustest bij zoogdieren resulteerde in een negatieve respons.

Het CVMP concludeerde dat het *in vitro* vastgesteld klastoegen potentieel *in vivo* niet werd aangetoond. Aangezien de *in vivo* resultaten voor blootstelling aan mensen maatgevend zijn, “domineren” deze resultaten die van de *in vitro* onderzoeken. Gezien (1) de hoge proliferatiesnelheid van het beenmergweefsel, (2) de intraveneuze toedieningsweg, en (3) de hoge doses die werden gebruikt, is het erg onwaarschijnlijk dat een tweede *in vivo* test bij een ander weefsel een positief resultaat zou opleveren. Derhalve is het CVMP het erover eens dat voldoende werd aangetoond dat 2,3-cyclohexenopyridine *in vivo* geen klastoegen potentieel heeft, en dat verdere studies niet gerechtvaardigd zijn.

2.2 Gegevens betreffende de specificatie van cefquinome, in het bijzonder met betrekking tot de onzuiverheid 2,3-cyclohexenopyridine

De specificaties van het werkzame bestanddeel cefquinome sulfaat steriel, gebruikt bij de vervaardiging van Cobactan IV 4,5% alsook de specificaties met betrekking tot het poeder van het eindproduct Cobactan IV 4,5%, bij vrijgifte en aan het eind van de houdbaarheidsperiode, werden overgelegd. De specificaties voor cefquinome sulfaat geven een gehalte aan 2,3- cyclohexenopyridine van $\leq 1\%$ aan. De specificaties bij vrijgifte en aan het eind van de houdbaarheidsperiode geven een gehalte aan 2,3- cyclohexenopyridine van respectievelijk $\leq 1\%$ en $\leq 1,5\%$ aan.

2.3 Gegevens betreffende de mutageniteit en carcinogeniciteit van cefquinome en het uitgangsmateriaal 2,3-cyclohexenopyridine

Er werden genotoxiciteitstests met cefquinome bij een onzuiverheidsgehalte van 1% (8 tests) uitgevoerd en vervolgens 3 aanvullende tests met 2,3-cyclohexenopyridine alleen.

Er werd één positief resultaat, een chromosoomafwijking, gerapporteerd. In longfibroblasten van Chinese hamsters, induceerde 2,3-cyclohexenopyridine *in vitro*, afhankelijk van de dosis, structurele chromosoomafwijkingen bij 600-700 µg/ml, wanneer metabole activering bij de werkwijze werd betrokken. Bij de directe werkwijze, induceerde 2,3-cyclohexenopyridine lichte structurele chromosoomafwijkingen bij 350 µg/ml en bij behandelingen van 24 en 48 uur.

De positieve bevinding *in vitro* werd nader onderzocht in een *in vivo* micronucleustest. In dit onderzoek werd 2,3-cyclohexenopyridine in 0,9% NaCl tweemaal intraveneus toegediend met een tussenpoos van 24 uur, in doses van 7,5, 25, en 75 mg/kg lichaamsgewicht, bij mannelijke en vrouwelijke muizen. De hoogste dosis kwam overeen met de maximumdosis die werd verdragen in een onderzoek naar de juiste dosering en induceerde ook duidelijke symptomen van toxiciteit bij alle dieren in de hoofdstudie, maar geen letaliteit. Er werd gebruik gemaakt van een adequate positieve controle. Het resultaat van de test was negatief.

Uit een vergelijking van de maximumconcentraties cefquinome gemeten in plasma van behandelde doeldieren (bijv. 2 µg/ml na een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht) met de verwachte 2,3-cyclohexenopyridine concentraties (1% van deze onzuiverheid in cefquinome leidt bijv. tot 0,02 µg 2,3-cyclohexenopyridine/ml plasma) blijkt dat de concentraties van enkele honderden µg/ml in de positieve *in vitro* test de relevante concentraties *in vivo* ver overschrijden. Ook de 4 *in vivo* genotoxiciteitstests uitgevoerd met cefquinome bij hoge en lage concentraties 2,3-cyclohexenopyridine waren negatief. Daaruit kan worden geconcludeerd dat het *in vitro* waargenomen effect biologisch niet relevant is.

In vivo resultaten zijn voor blootstelling aan mensen maatgevend, aangezien deze de resultaten van de *in vitro* tests “domineren”. Het *in vitro* klastoegen potentieel werd *in vivo* niet aangetoond.

3. Conclusies

De specifieke bevindingen van een klastoegen potentieel van 2,3- cyclohexenopyridine in één *in vitro* test bij hoge concentraties werden in de *in vivo* micronucleustest bij de hoogste geteste intraveneuze dosis (2000 mg/kg lichaamsgewicht) niet bevestigd. Rekening houdend met de intrinsieke waarden en beperkingen van de test en met het feit dat slechts één van de elf onderzoeken positieve resultaten opleverde, werd geconcludeerd dat er geen reden is voor bezorgdheid dat 2,3-cyclohexenopyridine een potentieel ernstig risico zou inhouden voor de volksgezondheid. Het Comité heeft derhalve besloten dat er geen aanvullend onderzoek naar mutageniteit nodig is om de stof te beoordelen.