

ANEKS I

**NAZWA, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
GATUNEK ZWIERZĄT, DROGI PODANIA ORAZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY
POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Wnioskodawca	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstotliwość i droga podania	Zalecana dawka
Austria		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorosłe i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Belgia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorosłe i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Dania		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorosłe i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Niemcy	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorosłe i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Grecja		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorosłe i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Hiszpania		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorosłe i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Francja		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorosłe i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Wnioskodawca	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstotliwość i droga podania	Zalecana dawka
Węgry		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Irlandia		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Włochy		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Luksemburg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Holandia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Polska		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)
Portugalia		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Wnioskodawca	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstotliwość i droga podania	Zalecana dawka
Wielka Brytania		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	45 mg/ml	Konie (dorośle i źrebięta)	Raz lub dwa razy dziennie; Dożylnie i domięśniowo	1mg cefkwinomu/kg masy ciała (1 ml przygotowanego roztworu/45 kg masy ciała)

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

1. Wstęp i kontekst

Cobactan IV 4,5%, w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zawiera 45 mg/ml cefkwinomu (w postaci siarczanu). Produkt wskazany jest w leczeniu chorób układu oddechowego u koni wywołanych przez *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* i ciężkich infekcji bakteryjnych o dużym ryzyku wystąpienia posocznicy u źrebiąt, w czym biorą udział bakterie *Escherichia coli*.

Referencyjne państwo członkowskie w odniesieniu do procedury wzajemnego uznawania dotyczącej preparatu Cobactan IV 4,5%, Niemcy, powiadomiło dnia 2 marca 2006 r. agencję EMEA, że Grupa Koordynacyjna ds. Wzajemnego Uznawania i Zdecentralizowanych Procedur – Weterynaryjna (CMD(v)) nie osiągnęła porozumienia odnośnie do przedmiotowego produktu. Zgodnie z postanowieniami art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE, z późniejszymi zmianami, sprawa została skierowana do CVMP.

Powodem tego był fakt, że krajowy organ właściwy Wielkiej Brytanii, Dyrektoriat ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (VMD) stwierdził, że przedmiotowy produkt leczniczy może stanowić potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego i przedstawił następujące uzasadnienie:

- W przypadku materiału wyjściowego, 2,3-cykloheksenopirydyny, która występuje także jako zanieczyszczenie w substancji czynnej, cefkwinomie, otrzymano pozytywne wyniki na mutagenność w badaniach *in vitro*. Pomimo, że odnotowano także negatywne wyniki w dwóch testach mikrojądrowych *in vivo*, wyniki pozytywne w badaniach *in vitro* nie są negowane, ponieważ w obu badaniach *in vivo* oceniano wpływ leku na komórki szpiku kostnego. Uważa się, że konieczne jest uzyskanie wyniku negatywnego w drugim badaniu *in vivo* przy użyciu innej tkanki, zanim wątpliwości dotyczące tego zanieczyszczenia zostaną rozwiązane.

CVMP na posiedzeniu w dniach 14-16 marca 2006 r. wszczął postępowanie arbitrażowe w odniesieniu do preparatu Cobactan IV 4.5% zawierającego cefkwinom zgodnie z postanowieniami art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE z późniejszymi zmianami. Rozpoznane kwestie dotyczyły wątpliwości odnośnie do potencjalnej mutagenności 2,3-cykloheksenopirydyny, stanowiącej materiał wyjściowy oraz zanieczyszczenie cefkwinomu i zostały przedstawione podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dnia 16 marca 2006 r. Odpowiedź została przedstawiona EMEA dnia 23 marca 2006 r.

2. Omówienie

2.1 Kwestie bezpieczeństwa dotyczące materiału wyjściowego 2,3-cykloheksenopirydyny

Z 11 badań nad genotoksycznością przeprowadzonych dla 2,3-cykloheksenopirydyny, zarówno tych przeprowadzonych na cefkwinomie zawierającym zanieczyszczenie w postaci 2,3-cykloheksenopirydyny lub na samej 2,3-cykloheksenopirydynie, jeden test (mutacja chromosomowa *in vitro*) dał wynik pozytywny, ale tylko przy dużym stężeniu 2,3-cykloheksenopirydyny, natomiast kolejne testy mikrojądrowe *in vivo* na ssakach dały wynik negatywny.

CVMP stwierdził, że potencjalnego działania klastogennego zaobserwowanego w testach *in vitro* nie odnotowano w testach *in vivo*. Ponieważ wyniki testów *in vivo* mają większe znaczenie dla człowieka, wyniki te „unieważniają” wyniki testów *in vitro*. Biorąc pod uwagę (1) dużą proliferację komórek szpiku kostnego, (2) dożylną drogę podania leku oraz (3) duże dawki, jest mało prawdopodobne, aby w drugim teście *in vivo* z użyciem innej tkanki wynik był pozytywny. Na zakończenie CVMP uznał, że przedstawiono wystarczające dowody na to, że 2,3-cykloheksenopirydyna nie wykazuje działania klastogennego w testach *in vivo* oraz że dalsze badania nie są konieczne.

2.2 Dane dotyczące specyfikacji cefkwinomu, ze szczególnym uwzględnieniem zanieczyszczenia 2,3-cykloheksenopirydyny

Dostarczone zostały specyfikacje czynnego składnika siarczanu cefkwinomu sterylnego wykorzystanego do przygotowania preparatu Cobactan IV 4,5% oraz specyfikacje certyfikacji na dopuszczenie do sprzedaży, a także pod koniec okresu przydatności dla proszku gotowego preparatu Cobactan IV 4,5%. Specyfikacje dla siarczanu cefkwinomu podają zawartość 2,3-cykloheksenopirydyny rzędu $\leq 1\%$. Specyfikacje certyfikacji na dopuszczenie do sprzedaży oraz pod koniec okresu przydatności podają zawartość 2,3-cykloheksenopirydyny rzędu odpowiednio $\leq 1\%$ i $\leq 1,5\%$.

2.3 Dane dotyczące mutagenności i kancerogenności cefkwinomu oraz jego materiału wyjściowego 2,3-cykloheksenopirydyny

Testy na genotoksyczność przeprowadzono przy stężeniu zanieczyszczeń rzędu 1% w przypadku cefkwinomu (8 testów); dodatkowo przeprowadzono 3 testy z użyciem samej 2,3-cykloheksenopirydyny.

Odnotowano jeden pozytywny wynik odnośnie do mutacji chromosomowej. W testach *in vitro* w fibroblastach płuc chomika chińskiego 2,3-cykloheksenopirydyna powodowała mutacje chromosomowe strukturalne przy 600-700 $\mu\text{g/ml}$ przy wykorzystaniu metody zależnej od dawki i przy włączeniu do niej aktywacji metabolicznej. W przypadku metody bezpośredniej, 2,3-cykloheksenopirydyna powodowała nieznaczne mutacje chromosomowe strukturalne przy 350 $\mu\text{g/ml}$ w leczeniu 24- i 48-godzinnym.

Wynik pozytywny w teście *in vitro* poddano dalszej ocenie w teście mikrojądrowym *in vivo*. W badaniu tym 2,3-cykloheksenopirydyna była podawana w 0,9% NaCl dwa razy dożylnie w odstępach 24 godzinnych w dawkach 7,5, 25 oraz 75 mg/kg masy ciała samcom i samicom myszy. Najwyższa dawka odpowiadała maksymalnej tolerowanej dawce w oznaczeniu zakresu dawek i także dawała wyraźne objawy toksyczności, ale nie śmiertelności u wszystkich zwierząt, biorących udział w badaniu głównym. Zastosowano odpowiednią kontrolę dodatnią. Wynik testu był negatywny.

Maksymalne stężenia cefkwinomu w osoczu leczonych zwierząt (np. 2 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 1 mg/kg masy ciała) porównywane z zakładanymi stężeniami 2,3-cykloheksenopirydyny (np. 1% tego zanieczyszczenia w cefkwinomie daje 0,02 μg 2,3-cykloheksenopirydyny/ml osocza) oznaczają, że stężenia kilkuset $\mu\text{g/ml}$ w pozytywnym teście *in vitro* znacznie przekraczają odpowiednie stężenia w teście *in vivo*. Także 4 testy *in vivo* na genotoksyczność przeprowadzone dla cefkwinomu przy małych i dużych stężeniach 2,3-cykloheksenopirydyny były negatywne. A zatem można stwierdzić, że działanie preparatu zaobserwowane w teście *in vitro* nie ma znaczenia z biologicznego punktu widzenia.

Wyniki testu *in vivo* mają większe znaczenie dla człowieka, ponieważ „unieważniają” wyniki testów *in vitro*. Działanie klastogenne odnotowane w teście *in vitro* nie zostało zaobserwowane w teście *in vivo*.

3. Wnioski

Szczegółowe ustalenia dotyczące działania klastogennego 2,3-cykloheksenopirydyny w jednym teście *in vitro* przy dużych stężeniach nie znalazły potwierdzenia w teście mikrojądrowym *in vivo* przy najwyższych dawkach (2000 mg/kg masy ciała) podawanych dożylnie. Biorąc pod uwagę rzeczywiste wartości i ograniczenia testów oraz fakt, że tylko jedno z jedenastu badań dało pozytywne wyniki, stwierdza się, że nie ma obaw, że 2,3-cykloheksenopirydyna może stanowić potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. A zatem Komitet uznał, że nie jest wymagane przeprowadzenie dalszych badań na mutagenność w celu oceny przedmiotowej substancji.