

ANEXO I

NOME, FORMA FARMACÊUTICA E DOSAGEM DOS MEDICAMENTOS, ESPÉCIES-ALVO, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Áustria		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Bélgica		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Dinamarca		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Alemanha	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Grécia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Espanha		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
França		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Hungria		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Irlanda		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Itália		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Luxemburgo		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Países Baixos		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Polónia		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)
Portugal		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Reino Unido		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Pó e solvente para solução injectável	45 mg/ml	Cavalo (adulto e poldro)	Uma ou duas vezes ao dia; Administração intravenosa e intramuscular	1mg cefquinoma/kg peso corporal (1 ml de solução reconstituída/45 kg peso corporal)

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução e Antecedentes

O Cobactan IV 4,5%, apresentado na forma de pó e solvente para solução injectável contém 45 mg/ml de cefquinoma (na forma de sulfato). O produto está indicado para o tratamento de doenças respiratórias em cavalos, causadas por *Streptococcus equi* subespécie *zooepidemicus* e infecções bacterianas graves com risco elevado de septicemia em poldros, envolvendo *Escherichia coli*.

O Estado-Membro de Referência para o Procedimento de Reconhecimento Mútuo relativamente ao Cobactan IV 4,5%, a Alemanha, notificou a EMEA, em 2 de Março de 2006, de que o Grupo de Coordenação dos Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados para medicamentos veterinários (CMD(v)) não alcançou um acordo relativamente ao produto. Ao abrigo do disposto no n.º 4 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada, a questão foi remetida ao CVMP.

A razão apresentada foi o facto de a autoridade nacional competente do Reino Unido, a Veterinary Medicines Directorate (VMD), ter considerado que o medicamento poderia representar um risco grave potencial para a saúde pública com base nos seguintes fundamentos:

- Foi obtido um resultado positivo num ensaio do potencial mutagénico *in vitro* da matéria-prima da cefquinoma, a 2,3-ciclohexenopiridina, a qual também ocorre como impureza na substância activa. Apesar do facto de se terem verificado também resultados negativos em dois ensaios *in vivo* de micronúcleos, os resultados positivos *in vitro* não são invalidados, uma vez que ambos os ensaios *in vivo* envolveram a avaliação dos efeitos da substância sobre células da medula óssea. Considera-se ser necessário um resultado negativo num segundo estudo *in vivo*, com um tecido diferente, para afastar as reservas relativamente a esta impureza.

O CVMP, durante a reunião de 14-16 de Março de 2006, iniciou o procedimento de arbitragem previsto no n.º 4 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente ao medicamento Cobactan IV 4,5% que contém cefquinoma. As questões identificadas relacionadas com as preocupações relativas ao potencial mutagénico da 2,3-ciclohexenopiridina, a matéria-prima e impureza da cefquinoma, foram transmitidas ao titular da Autorização de Introdução no Mercado em 16 de Março de 2006. A resposta foi enviada à EMEA em 23 de Março de 2006.

2. Discussão

2.1 Considerações sobre as questões de segurança relativas à matéria-prima 2,3-ciclohexenopiridina

De entre os 11 estudos de genotoxicidade disponíveis sobre a 2,3-ciclohexenopiridina, conduzidos tanto com cefquinoma contendo a impureza 2,3-ciclohexenopiridina como com a 2,3-ciclohexenopiridina isoladamente, um teste (aberração cromossómica *in vitro*) resultou numa resposta positiva, e apenas a concentrações elevadas de 2,3-ciclohexenopiridina, enquanto os testes subsequentes *in vivo* de micronúcleos de mamíferos resultaram em respostas negativas.

O CVMP concluiu que o potencial clastogénico *in vitro* não foi demonstrado *in vivo*. Uma vez que os resultados dos testes *in vivo* são mais relevantes em relação à exposição de seres humanos, estes resultados “sobrepõem-se” aos resultados dos testes *in vitro*. Dada (1) a taxa de proliferação elevada do tecido da medula óssea, (2) a via de administração intravenosa e (3) as doses elevadas utilizadas, é altamente improvável que um segundo teste *in vivo* num outro tecido originasse um resultado positivo. Em conclusão, o CVMP concorda que a ausência de potencial clastogénico da 2,3-ciclohexenopiridina *in vivo* foi suficientemente demonstrada, e que novos estudos não são justificados.

2.2 Dados relativos à especificação da cefquinoma, particularmente em relação à impureza 2,3-ciclohexenopiridina

As especificações da substância activa, sulfato de cefquinoma estéril, utilizada no fabrico do Cobactan IV 4,5% e as especificações à data de libertação e no final do prazo de validade do pó do produto final, Cobactan IV 4,5%, foram fornecidas. As especificações do sulfato de cefquinoma indicam um conteúdo de 2,3-ciclohexenopiridina $\leq 1\%$. As especificações na libertação e no final do prazo de validade indicam conteúdos de 2,3-ciclohexenopiridina $\leq 1\%$ e $\leq 1,5\%$, respectivamente.

2.3 Dados relativos ao potencial mutagénico e cancerígeno da cefquinoma e da sua matéria-prima 2,3-ciclohexenopiridina

O teste de genotoxicidade foi implementado com cefquinoma em níveis de concentração da impureza de 1% (8 testes); adicionalmente foram efectuados 3 testes com 2,3-ciclohexenopiridina isoladamente.

Registou-se um resultado positivo de aberração cromossómica. Em fibroblastos do pulmão do Hamster Chinês, num estudo *in vitro*, a 2,3-ciclohexenopiridina induziu aberrações cromossómicas estruturais a 600-700 $\mu\text{g/ml}$, de forma dependente da dose, nos casos que incluíram activação metabólica no método. No método directo, a 2,3-ciclohexenopiridina induziu ligeiras aberrações cromossómicas estruturais aos 350 $\mu\text{g/ml}$, com tratamentos de 24 e 48 h.

O resultado positivo *in vitro* foi de seguida investigado num teste *in vivo* de micronúcleos. Neste estudo, a 2,3-ciclohexenopiridina foi administrada por via intravenosa em NaCl a 0,9%, num intervalo de 24 h em doses de 7,5, 25 e 75 mg/kg peso corporal a machos e fêmeas de ratinho. A dose mais elevada correspondeu à dose máxima tolerada determinada num ensaio de intervalo de doses e causou também sintomas claros de toxicidade, apesar de não se ter verificado mortalidade nos animais do estudo principal. Utilizou-se um controlo positivo apropriado. O resultado do teste foi negativo.

As concentrações máximas de cefquinoma medidas no plasma dos animais-alvo tratados (p. ex. 2 $\mu\text{g/ml}$ após uma dose de 1 mg/kg peso corporal) comparadas com as concentrações esperadas de 2,3-ciclohexenopiridina (p. ex. 1% desta impureza da cefquinoma, conduzindo a 0,02 μg de 2,3-ciclohexenopiridina/ml de plasma) demonstram que as concentrações de várias centenas de $\mu\text{g/ml}$ no teste *in vitro* positivo excedem de longe as concentrações relevantes *in vivo*. Da mesma forma, os 4 testes de genotoxicidade *in vivo* efectuados com cefquinoma com concentrações baixas e elevadas de 2,3-ciclohexenopiridina apresentaram resultados negativos. Assim, pode concluir-se que o efeito verificado *in vitro* não tem relevância biológica.

Os resultados dos testes *in vivo* são mais relevantes em relação à exposição de seres humanos, uma vez que estes resultados “se sobrepõem” aos resultados dos testes *in vitro*. O potencial clastogénico *in vitro* não foi demonstrado *in vivo*.

3. Conclusões

As observações específicas do potencial clastogénico da 2,3-ciclohexenopiridina num teste *in vitro* a concentrações elevadas não foram confirmadas na dose intravenosa mais elevada testada (2000 mg/kg peso corporal) no teste *in vivo* dos micronúcleos. Tendo em conta os valores intrínsecos e as limitações dos testes, e o facto de que apenas um dos onze testes realizados apresentou resultados positivos, conclui-se que não existem razões para considerar que a 2,3-ciclohexenopiridina possa representar um risco potencial grave para a saúde pública. Por conseguinte, o Comité considerou que não é necessária a realização de estudos mutagénicos adicionais para a avaliação da substância.