

## **PRÍLOHA I**

### **ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILA, DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA A DRŽITELIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH**

| Členský štát | Držiteľ povolenia na uvedenie na trh                                  | Žiadateľ                                                                    | Vymyslený názov lieku | Lieková forma                                       | Sila     | Druh zvierat'a         | Dávkovanie a spôsob podávania                                                   | Odporúčaná dávka                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|----------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Rakúsko      |                                                                       | Intervet Gesmbh<br>Siemensstrasse 107<br>A-1210 Wien                        | Cobactan              | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Belgicko     |                                                                       | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan 4.5%         | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Dánsko       |                                                                       | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan Vet.         | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Nemecko      | Intervet Deutschland GmbH<br>Feldstr. 1a<br>D-85716 Unterschleissheim |                                                                             | Cobactan IV 4.5%      | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Grécko       |                                                                       | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan IV IM 4.5%   | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Španielsko   |                                                                       | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan 4.5%         | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Francúzsko   |                                                                       | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan IV IM 4.5%   | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |

| Členský štát | Držiteľ povolenia na uvedenie na trh | Žiadateľ                                                                               | Vymyslený názov lieku         | Lieková forma                                       | Sila     | Druh zvierat'a         | Dávkovanie a spôsob podávania                                                   | Odporúčaná dávka                                                   |
|--------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Maďarsko     |                                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer            | Cobactan<br>IV 4.5%<br>A.U.V. | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Írsko        |                                      | Intervet Ireland<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road,<br>IE-Dublin 24 | Cephaguard<br>IV IM 4.5%      | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Taliansko    |                                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer            | Cobactan<br>4.5% IV IM        | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Luxembursko  |                                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer            | Cobactan<br>4.5%              | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Holandsko    |                                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer            | Cobactan<br>4.5%              | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Poľsko       |                                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer            | Cobactan<br>4.5%              | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |
| Portugalsko  |                                      | Intervet Portugal, Lda.<br>Estrada Nacional 249<br>PT-2725-397 Mem Martins             | Cobactan<br>4.5%              | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1 mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |

| Členský štát       | Držiteľ povolenia na uvedenie na trh | Žiadateľ                                                                    | Vymyslený názov lieku    | Lieková forma                                       | Sila     | Druh zvierat'a         | Dávkovanie a spôsob podávania                                                   | Odporúčaná dávka                                                  |
|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|----------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Spojené kráľovstvo |                                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cephaguard<br>IV IM 4.5% | Prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku | 45 mg/ml | Kôň (dospelý a žriebä) | Jeden alebo dvakrát denne;<br><br>Intravenózne a intramuskulárny spôsob podania | 1mg cefquinom/kg bw (th) (1 ml pripraveného roztoku/45 kg bw(th)) |

**PRÍLOHA II**  
**ODBORNÉ ZÁVERY**

## ODBORNÉ ZÁVERY

### 1. Úvod a základné informácie

Cobactan IV 4,5 %, uvádzaný na trh ako prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku, obsahuje 45 mg/ml cefquinomu (sulfát). Liek sa používa na liečenie ochorení dýchacieho traktu u koní zapríčinených *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* a vážnych bakteriálnych infekcií s vysokým rizikom septikémie u žriebät zapríčinených *Escherichia coli*.

Nemecko, ako referenčný členský štát pre postup vzájomného uznania týkajúceho sa Cobactan-u IV 4,5 %, oznámilo 2. marca 2006 agentúre EMEA, že koordinačnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizačné postupy – veterinárne lieky (CMD(v)) sa nepodarilo dosiahnuť dohodu týkajúcu sa daného lieku. V súlade s článkom 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES v znení neskorších predpisov bola záležitosť postúpená výboru CVMP.

Dôvodom bola skutočnosť, že kompetentný orgán Spojeného kráľovstva, riaditeľstvo veterinárnej medicíny (VMD), považovalo tento liek za potenciálne vážne riziko pre verejné zdravie z týchto príčin:

- pre východiskovú látku 2,3-cyklohexenopyridín, ktorá sa tiež vyskytuje ako nečistota v účinnej látke cefquinóm, bola *in vitro* zistená pozitívna mutagénna skúška. Napriek skutočnosti, že zároveň boli *in vivo* zistené negatívne výsledky u dvoch skúšok v mikronukleoch, pozitívny *in vitro* výsledok nie je vylúčený, pretože obe *in vivo* skúšky zahŕňali posúdenie účinku na bunkách kostnej drene. Na odstránenie obáv súvisiacich s touto nečistotou sa vyžaduje negatívny výsledok druhej skúšky *in vivo* s použitím rozdielného tkaniva.

Výbor CVMP počas svojej schôdze, ktorá sa uskutočnila 14.-16. marca 2006 inicioval postup podľa článku 33 ods. 4 nariadenia 2001/82/ES v znení neskorších predpisov pre Cobactan IV 4,5 % obsahujúci cefquinóm. Objavili sa otázky týkajúce sa obáv z možnej mutagenicity 2,3-cyklohexenopyridínu, východiskovej látky a nečistoty v cefquinóme a boli doručené držiteľovi povolenia na uvedenie na trh 16. marca 2006. Odpoveď bola doručená EMEA 23. marca 2006.

### 2. Diskusia

#### 2.1 Diskusia o obavách týkajúcich sa východiskovej látky 2,3-cyklohexénopyridínu

Z 11-tich dostupných štúdií genotoxicity pre 2,3-cyklohexenopyridín, buď vykonávaných s cefquinómom obsahujúcim nečistotu 2,3-cyklohexénopyridín, alebo s 2,3-cyklohexénopyridínom samotným, ukázala jedna skúška (chromozomálna odchýlka *in vitro*) pozitívnu odozvu, a to len pri vysokých koncentráciách 2,3-cyklohexénopyridínu, zatiaľ čo nasledujúci test jadier buniek cicavcov *in vivo* ukázal negatívnu odozvu.

Výbor CVMP usúdil, že klastogénna schopnosť *in vitro* nebola preukázaná *in vivo*. Pretože výsledky *in vivo* sú najdôležitejšie pre posúdenie účinku na človeka, tieto výsledky „sú nadradené“ výsledkom z testov *in vitro*. Z dôvodu 1) vysokej rýchlosti poliferácie v jadrách buniek kostného tkaniva, 2) intravenózneho spôsobu podania, a 3) použitých vysokých dávok, je veľmi nepravdepodobné, že druhá skúška *in vivo* na inom tkanive by mohla mať pozitívny výsledok. Výbor CVMP dospel k názoru, že sa dostatočne preukázalo, že 2,3-cyklohexénopyridín nemá žiadnu klastogénnu schopnosť *in vivo*, a že ďalšie štúdie nie sú požadované.

### 2.3 Údaje o špecifikácii cefquinómu s osobitným dôrazom na nečistotu 2,3-cyklohexénopyridínu

Poskytnuté boli špecifikácie účinnej látky sterilného cefquinóm sulfátu používaného na výrobu Cobactan IV 4,5 % a špecifikácie pri uvoľnení a na konci doby expirácie prášku finálneho produktu Cobactan IV 4,5 %. Špecifikácie pre cefquinóm sulfát uvádzajú obsah 2,3-cyklohexénopyridínu  $\leq 1\%$ . Špecifikácie pri uvoľnení a na konci doby expirácie uvádzajú obsah 2,3-cyklohexénopyridínu  $\leq 1\%$ , resp.  $\leq 1,5\%$ .

### 2.3 Údaje o mutagenicite a karcinogenite cefquinómu a jeho východiskovej látke 2,3-cyklohexénopyridíne

Skúšanie genotoxicity sa vykonalo na nečistotách s koncentráciou 1 % s cefquinómom (8 skúšok) a dodatočné 3 skúšky boli robené so samotným 2,3-cyklohexénopyridínom.

Bol zistený jeden pozitívny výsledok chromozomálnej odchýlky. Na pľúcnych fibroblastoch čínskeho škrečka indukoval *in vitro* 2,3-cyklohexénopyridín štruktúrne chromozomálne odchýlky pri 600-700  $\mu\text{g/ml}$  v závislosti od spôsobu podania, ak bola v metóde zahrnutá metabolická aktivácia. Pri priamej metóde 2,3-cyklohexénopyridín indukoval miernu štruktúrnu chromozomálnu odchýlku pri 350  $\mu\text{g/ml}$  počas pôsobenia 24 a 48 hodín.

Pozitívne nálezy *in vitro* boli ďalej skúmané v skúškach *in vivo* na mikronukleoch. Pri týchto skúškach bol podávaný 2,3-cyklohexénopyridín v 0,9 % NaCl dvakrát intravenózne v intervaloch 24 hodín a dávkach 7,5, 25 a 75  $\text{mg/kg bw(th)}$  samcom a samiciam myší. Najvyššia dávka zodpovedala prípustnému maximu v rozsahu dávkovania skúšky a bola tiež príčinou jasných symptómov toxicity ale nie letality pri všetkých zvieratách v hlavnej štúdii. Bola použitá primeraná pozitívna kontrola. Výsledok skúšky bol negatívny.

Maximálna koncentrácia cefquinómu v plazme skúšaných cieľových zvierat (napr. 2  $\mu\text{g/ml}$  po dávke 1  $\text{mg/kg bw(th)}$ ) porovnávaná s predpokladanou koncentráciou 2,3-cyklohexénopyridínu (napr. 1 % tejto nečistoty v cefquinóme poskytuje 0,02  $\mu\text{g/ml}$  2,3-cyklohexénopyridínu/ml plazmy) ukázala, že koncentrácie niekoľko stoviek  $\mu\text{g/ml}$  v pozitívnej skúške *in vitro* veľmi prekročila koncentrácie zodpovedajúce *in vivo*. Aj 4 skúšky genotoxicity *in vivo* uskutočňované s cefquinómom pri nízkych a vysokých koncentráciách 2,3-cyklohexénopyridínu boli negatívne. Na základe týchto dôvodov možno vyvodiť záver, že pozorovaný účinok *in vitro* nie je biologicky významný.

Výsledky *in vivo* sú najdôležitejšie pre posúdenie účinku na človeka, tieto výsledky „sú nadradené“ výsledkom z testov *in vitro*. Klastogénna schopnosť *in vitro* nebola preukázaná *in vivo*.

## 3. Závery

Špecifické zistenia klastogénnej schopnosti 2,3-cyklohexénopyridínu v jednej *in vitro* skúške pri vysokých koncentráciách sa nepotvrdili pri najvyšších skúšaných intravenózných dávkach (2000  $\text{mg/kg bw(th)}$ ) v *in vivo* skúškach na mikronukleoch. Na základe skutočných hodnôt a obmedzení skúšok a toho, že len jedna z jedenástich skúšok mala pozitívne výsledky, možno vyvodiť záver, že obavy týkajúce sa možného ohrozenia verejného zdravia 2,3-cyklohexénopyridínom nie sú opodstatnené. Výbor CVMP preto nepovažuje za potrebné ďalšie skúšky mutagenicity na posúdenie substance.