

DODATEK I

**IME, FARMACEVTSKA OBLIKA, JAKOST ZDRAVIL, ŽIVALSKÉ VRSTE, NAČINI
UPORABE ZDRAVILA IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Predlagatelj	Izmišljeno ime izdelka	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in način uporabe zdravila	Priporočeni odmerki
Avstrija		Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Belgija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Danska		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan Vet.	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Nemčija	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim		Cobactan IV 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Grčija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Španija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Francija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV IM 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Predlagatelj	Izmišljeno ime izdelka	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in način uporabe zdravila	Priporočeni odmerki
Madžarska		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan IV 4.5% A.U.V.	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvina/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Irska		Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road, IE-Dublin 24	Cephaguard IV IM 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvina/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Italija		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5% IV IM	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvina/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Luksemburg		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvina/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Nizozemska		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvina/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Poljska		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvina/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)
Portugalska		Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvina/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Predlagatelj	Izmišljeno ime izdelka	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in način uporabe zdravila	Priporočeni odmerki
Združeno kraljestvo		Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cephaguard IV IM 4.5%	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	45 mg/ml	Konj (odrasel in žrebe)	Enkrat ali dvakrat dnevno; Intravensko in intramuskularno	1mg cefkvinoma/kg tt (1 ml rekonstituirane raztopine/45 kg tt)

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

1. Uvod in obrazložitev

Zdravilo Cobactan IV 4,5 % v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje vsebuje 45 mg/ml cefkvinoma (kot sulfat). Izdelek je namenjen zdravljenju bolezni dihal pri konjih, ki jih povzroča *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, in hudih bakterijskih okužb z visokim tveganjem septicemije pri žrebcih, kjer je vpletena tudi *Escherichia coli*.

Referenčna država članica za postopek medsebojnega priznavanja zdravila Cobactan IV 4,5 %, Nemčija, je 2. marca 2006 obvestila EMEA, da Koordinacijska skupina za medsebojno priznavanje in decentralizirane postopke – veterina (CMD(v)) ni sklenila dogovora o izdelku. Skladno s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, je bila zadeva napotena na CVMP.

Pristojni nacionalni organ Združenega kraljestva, Direktorat za veterinarska zdravila (VMD), je bil namreč mnenja, da lahko to zdravilo predstavlja potencialno veliko tveganje za javno zdravje, in sicer na podlagi:

- Za vhodno snov 2,3 cikloheksenopiridin, ki se prav tako pojavlja kot nečistoča v zdravilni učinkovini cefkvinom, je bila ugotovljena pozitivna *in vitro* analiza mutagenosti. Kljub temu, da so bili rezultati v dveh *in vivo* analizah mikronukleusa negativni, pozitivni *in vitro* rezultati niso izničeni, saj sta obe *in vivo* raziskavi vključevali oceno vpliva na celice kostnega mozga. Za ublažitev zaskrbljenosti glede nečistoče je potreben negativen rezultat v drugi *in vivo* raziskavi na drugem tkivu.

CVMP je na zasedanju 14.-16. marca 2006 sprožil postopek v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravilo Cobactan IV 4,5 %, ki vsebuje cefkvinom. Vprašanja o zaskrbljenosti glede potencialne mutagenosti 2,3-cikloheksenopiridina, o vhodni snovi in nečistosti cefkvinoma, so bila 16. marca 2006 predložena imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Odgovor je bil 23. marca 2006 posredovan EMEA.

2. Razprava

2.1 Obravnava varnostnih vidikov pri vhodni snovi 2,3-cikloheksenopiridin

Od 11 raziskav genotoksičnosti za 2,3-cikloheksenopiridin, opravljenih bodisi s cefkvinomom, ki vsebuje nečistočo 2,3-cikloheksenopiridin, bodisi z 2,3-cikloheksenopiridinom, je ena analiza (kromosomska aberacija *in vitro*) dala pozitiven rezultat in samo pri visokih koncentracijah 2,3-cikloheksenopiridina, medtem ko je kasnejša sesalčja *in vivo* analiza mikronukleusa dala negativen odgovor.

CVMP je zaključil, da klastogeni potencial *in vitro* ni bil dokazan *in vivo*. Ker so rezultati *in vivo* najpomembnejši za izpostavljenost ljudi, ti rezultati „preglasijo“ rezultate *in vitro* analiz. Glede na (1) hitro proliferacijo celic kostnega mozga, (2) intravensko odmerjanje zdravila, in (3) velike odmerke, je zelo malo verjetno, da bi druga *in vivo* analiza v drugem tkivu dal pozitiven rezultat. CVMP se na koncu strinja, da je bilo zadovoljivo dokazano, da 2,3-cikloheksenopiridin nima klastogenega potenciala *in vivo* in da nadaljnje raziskave niso upravičene.

2.2 Podatki o specifikaciji cefkvinoma, še posebej o nečistoči 2,3-cikloheksenopiridin.

Podane so bile specifikacije aktivne sestavine sterilnega cefkvinom sulfata, uporabljenega v izdelavi zdravila Cobactan IV 4,5 %, in specifikacije praška končnega izdelka Cobactan IV 4,5 % ob začetku veljavnosti in ob poteku roka uporabe. Specifikacije za cefkvinom sulfat poročajo o vsebnosti 2,3-cikloheksenopiridina ≤ 1 %. Specifikacije ob začetku veljavnosti poročajo o vsebnosti 2,3-cikloheksenopiridina ≤ 1 %, ob poteku roka uporabe pa o vsebnosti $\leq 1,5$ %.

2.3 Podatki o mutagenosti in karcinogenosti cefkvinoma in njegovi vhodni snovi 2,3-cikloheksenopiridin.

Opravljen je bil genotoksična analiza cefkvinoma pri 1 % koncentraciji nečistoče (8 analiz), poleg tega so bile opravljene še 3 analize z 2,3-cikloheksenopiridinom samim.

Poročali so o enem pozitivnem rezultatu kromosomske aberacije. V fibroblastih pljuč kitajskega hrčka je 2,3-cikloheksenopiridin *in vitro* sprožil strukturne kromosomske aberacije pri 600-700 µg/ml na način, odvisen od odmerka, ko je bila v metodi zajeta metabolna aktivacija. Pri direktni metodi je 2,3-cikloheksenopiridin pri 24- in 48-urnem zdravljenju povzročil majhne strukturne kromosomske aberacije pri 350 µg/ml.

Pozitiven izid *in vitro* je bil nadaljnje raziskan z *in vivo* analizo mikronukleusa. V tej raziskavi so mišjim samcem in samicam v intervalu 24 ur v dveh intravenskih odmerkih odmerili po 7,5, 25 in 75 mg/kg 2,3-cikloheksenopiridina v 0,9 % NaCl. Najvišji odmerek je ustrezal največji vrednosti, ki je še sprejemljiva v analizi iskanja razpona odmerka, in je pri vseh živalih glavne raziskave povzročil jasne simptome toksičnosti, vendar ne smrtnosti. Uporabljena je bila primerna pozitivna kontrola. Rezultat analize je bil negativen.

V plazmi ciljnih zdravljenih živali izmerjene maksimalne koncentracije cefkvinoma (npr. 2 µg/ml po odmerku 1 mg/kg tt) v primerjavi s pričakovano koncentracijo 2,3-cikloheksenopiridina (npr. 1 % te nečistoče v cefkvinomu pomeni 0,02 µg 2,3-cikloheksenopiridina/ml plazme) kažejo na to, da koncentracije več sto µg/ml v pozitivni *in vitro* analizi krepko presežejo koncentracije, pomembne *in vivo*. Poleg tega so bile 4 *in vivo* analize genotoksičnosti, opravljene s cefkvinomom pri nizkih in visokih koncentracijah 2,3-cikloheksenopiridina, negativne. Tako je mogoče zaključiti, da učinek, viden *in vitro*, ni biološko pomemben.

Rezultati *in vivo* so najpomembnejši za izpostavljenost ljudi, saj ti rezultati „preglasijo“ rezultate analiz *in vitro*. Klastogeni potencial *in vitro* ni bil dokazan *in vivo*.

3. Zaključki

Specifični izsledki klastogenega potenciala 2,3- cikloheksenopiridina v eni *in vitro* analizi pri visokih koncentracijah v *in vivo* analizi mikronukleusa pri najvišjem analiziranem intravenskem odmerku (2000 mg/kg tt) niso bili zasledeni. Ob upoštevanju intrinzičnih vrednosti in omejitev analiz in da je le ena od enajstih analiz dala pozitivne rezultate, se zaključí, da ni nevarnosti, da bi 2,3-cikloheksenopiridin predstavljal potencialno resno tveganje za javno zdravje. Zato je Odbor mnenja, da za oceno snovi dodatne raziskave mutagenosti niso potrebne.