

## **BILAGA I**

**NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, LÄKEMEDELSSTYRKOR, DJURARTER,  
ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR  
FÖRSÄLJNING**

| Medlemsstat | Innehavare av godkännande för försäljning                                   | Sökande                                                                     | Produkts fantasinamn | Läkemedelsform                          | Styrka   | Djurart              | Frekvens och administreringsätt                                | Rekommenderad dos                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|----------|----------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Österrike   |                                                                             | Intervet Gesmbh<br>Siemensstrasse 107<br>A-1210 Wien                        | Cobactan             | Pulver och vätska till injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen och föl) | En eller två gånger per dag;<br>Intravenöst och intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg kroppsvikt (1 ml rekonstituerad lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Belgien     |                                                                             | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan 4.5%        | Pulver och vätska till injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen och föl) | En eller två gånger per dag;<br>Intravenöst och intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg kroppsvikt (1 ml rekonstituerad lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Danmark     |                                                                             | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan Vet.        | Pulver och vätska till injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen och föl) | En eller två gånger per dag;<br>Intravenöst och intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg kroppsvikt (1 ml rekonstituerad lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Tyskland    | Intervet<br>Deutschland GmbH<br>Feldstr. 1a<br>D-85716<br>Unterschleissheim |                                                                             | Cobactan IV 4.5%     | Pulver och vätska till injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen och föl) | En eller två gånger per dag;<br>Intravenöst och intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg kroppsvikt (1 ml rekonstituerad lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Grekland    |                                                                             | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan IV IM 4.5%  | Pulver och vätska till injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen och föl) | En eller två gånger per dag;<br>Intravenöst och intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg kroppsvikt (1 ml rekonstituerad lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Spanien     |                                                                             | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan 4.5%        | Pulver och vätska till injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen och föl) | En eller två gånger per dag;<br>Intravenöst och intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg kroppsvikt (1 ml rekonstituerad lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Frankrike   |                                                                             | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan IV IM 4.5%  | Pulver och vätska till injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen och föl) | En eller två gånger per dag;<br>Intravenöst och intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg kroppsvikt (1 ml rekonstituerad lösning/45 kg kroppsvikt) |

| Medlemsstat   | Innehavare av godkännande för försäljning | Sökande                                                                                   | Produkts fantasinamn       | Läkemedelsform                                | Styrka   | Djurart                 | Frekvens och administreringssätt                                     | Rekommenderad dos                                                                    |
|---------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|----------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ungern        |                                           | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer               | Cobactan IV<br>4.5% A.U.V. | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Irland        |                                           | Intervet Ireland<br>Magna Drive, Magna<br>Business Park<br>Citywest Road,<br>IE-Dublin 24 | Cephaguard<br>IV IM 4.5%   | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Italien       |                                           | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer               | Cobactan<br>4.5% IV IM     | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Luxemburg     |                                           | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer               | Cobactan<br>4.5%           | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Nederländerna |                                           | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer               | Cobactan<br>4.5%           | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Polen         |                                           | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer               | Cobactan<br>4.5%           | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |
| Portugal      |                                           | Intervet Portugal, Lda.<br>Estrada Nacional 249<br>PT-2725-397 Mem<br>Martins             | Cobactan<br>4.5%           | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |

| Medlemsstat    | Innehavare av godkännande för försäljning | Sökande                                                                     | Produktens fantasinamn   | Läkemedelsform                                | Styrka   | Djurart                 | Frekvens och administreringssätt                                     | Rekommenderad dos                                                                    |
|----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|----------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Storbritannien |                                           | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>NL-5831 AN Boxmeer | Cephaguard<br>IV IM 4.5% | Pulver och vätska<br>till<br>injektionsvätska | 45 mg/ml | Häst (vuxen<br>och föl) | En eller två gånger<br>per dag;<br>Intravenöst och<br>intramuskulärt | 1 mg cefquinom/kg<br>kroppsvikt (1 ml<br>rekonstituerad<br>lösning/45 kg kroppsvikt) |

**BILAGA II**  
**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### 1. Inledning och bakgrund

Cobactan IV 4,5 % tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska och innehåller 45 mg/ml cefquinom (som sulfat). Produkten är indicerad för behandling av respiratoriska sjukdomar hos hästar som orsakas av *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* och svåra bakteriella infektioner med hög risk för septikemi hos föl där *Escherichia coli* är involverad.

Tyskland, som är referensmedlemsstat för förfarandet för ömsesidigt erkännande för Cobactan IV 4,5 %, anmälde den 2 mars 2006 till EMEA att veterinära samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden (CMD(v)) inte hade lyckats nå enighet om produkten. I enlighet med artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG med senare ändringar och tillägg har ärendet hänskjutits till CVMP.

Anledningen var att den nationella behöriga myndigheten i Förenade kungariket, Veterinary Medicines Directorate (VMD), ansåg att detta läkemedel kan utgöra en allvarlig risk för folkhälsan på följande grunder:

- Ett positivt *in vitro*-försök för mutagenicitet har rapporterats för utgångsmaterialet 2,3-cyklohexenpyridin, vilket även förekommer som en förorening i den aktiva substansen, cefquinom. Trots det faktum att det även har förekommit negativa resultat i två *in vivo*-försök med mikrokärna har de positiva resultaten *in vitro* inte negerats, eftersom båda studierna *in vivo* inkluderade bedömning av effekter i benmärgsceller. Ett negativt resultat i en andra studie *in vivo* på en annan vävnad anses vara nödvändigt för att stilla oron över denna förorening.

Vid sitt sammanträde den 14–16 mars 2006 inledde CVMP ett förfarande om hänskjutande enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG, med senare ändringar och tillägg, för Cobactan IV 4,5 % som innehåller cefquinom. De frågor som väckts gäller farhågor för potentiell mutagenicitet hos utgångsmaterialet, 2,3-cyklohexenpyridin, och förorening av cefquinom och överlämnades till innehavaren av godkännande för försäljning den 16 mars 2006. Svaret lämnades till EMEA den 23 mars 2006.

### 2. Diskussion

#### 2.1 Bedömning av de säkerhetsfrågor som väckts med anledning av utgångsmaterialet 2,3-cyklohexenpyridin

Av de 11 studier av genotoxicitet som finns tillgängliga för 2,3-cyklohexenpyridin, vilka utförts antingen med cefquinom som innehåller föroreningen 2,3-cyklohexenpyridin eller med endast 2,3-cyklohexenpyridin, fanns det en provning (kromosomaberration *in vitro*) som gav ett positivt svar och endast vid en hög koncentration av 2,3-cyklohexenpyridin, medan den efterföljande provningen av mikrokärna *in vivo* för däggdjur gav ett negativt resultat.

CVMP kom fram till att den klastogena potentialen *in vitro* inte hade visats *in vivo*. Eftersom resultaten *in vivo* är de som har störst relevans för mänsklig exponering ”upphäver” de resultaten från provningarna *in vitro*. Med hänsyn till 1) den höga proliferationshastigheten för benmärgsvävnad, 2) det intravenösa administreringssättet och 3) de höga doser som använts är det mycket osannolikt att en andra provning *in vivo* på en annan vävnad skulle ge ett positivt resultat. Sammanfattningsvis är CVMP överens om att det på ett tillfredsställande sätt har visats att 2,3-cyklohexenpyridin inte har någon klastogen potential *in vivo* och att fler studier inte är motiverade.

## **2.2 Uppgifter om specifikationen för cefquinom, särskilt med avseende på föroreningen 2,3-cyklohexenpyridin**

Specifikationerna för den aktiva substansen sterilt cefquinomsulfat som används vid framställning av Cobactan IV 4,5 % och specifikationerna vid utsläppande på marknaden och vid slutet av hållbarhetstiden för slutprodukten Cobactan IV 4,5 % i pulverform lades fram. I specifikationerna för cefquinom sulfat rapporteras ett innehåll av 2,3-cyklohexenpyridin på  $\leq 1$  %. I specifikationerna vid utsläppande på marknaden och vid slutet av hållbarhetstiden rapporteras ett innehåll av 2,3-cyklohexenpyridin på  $\leq 1$  % respektive  $\leq 1,5$  %.

## **2.3 Uppgifter om mutagenicitet och cancerogenicitet för cefquinom och dess utgångsmaterial 2,3-cyklohexenpyridin**

Provning av gentoxicitet utfördes vid en föroreningskoncentration på 1 % med cefquinom (8 provningar). Dessutom har 3 provningar utförts med endast 2,3-cyklohexenpyridin.

Ett positivt resultat för kromosomaberration rapporterades. Hos kinesisk hamster med lungfibroblast *in vitro* framkallade 2,3-cyklohexenpyridin strukturella kromosomaberrationer vid 600–700 µg/ml på ett dosberoende sätt när metabolisk aktivering ingick i metoden. I den direkta metoden framkallade 2,3-cyklohexenpyridin lindriga strukturella kromosomaberrationer vid 350 µg/ml vid behandling i 24 och 48 timmar.

Det positiva resultatet *in vitro* undersöktes ytterligare i en provning av mikrokärna *in vivo*. I denna studie administrerades 2,3-cyklohexenpyridin i 0,9 % NaCl två gånger intravenöst med ett intervall på 24 timmar vid doser på 7,5, 25 och 75 mg/kg kroppsvikt till möss av båda könen. Den högsta dosen motsvarade högsta tolererad dos i ett försök för att fastställa doseringsintervall och orsakade även tydliga symtom på toxicitet men ej på dödlighet hos alla djur som ingick i huvudstudien. En lämplig positiv kontroll användes. Resultatet av provningen var negativt.

De högsta koncentrationer av cefquinom som uppmätts i plasma från behandlade måldjur (till exempel 2 µg/ml efter en dos på 1 mg/kg kroppsvikt) jämfört med de förväntade koncentrationerna av 2,3-cyklohexenpyridin (till exempel 1 % av denna förorening i cefquinom resulterade i 0,02 µg 2,3-cyklohexenpyridin/ml plasma) visar att koncentrationerna på flera hundra µg/ml i den positiva provningen *in vitro* överträffar de koncentrationer som är relevanta *in vivo* med råge. Dessutom var resultaten av de 4 *in vivo*-provningar av gentoxicitet som utförts med cefquinom vid låga och höga koncentrationer av 2,3-cyklohexenpyridin negativa. Det kan därför fastställas att den effekt som visats *in vitro* saknar biologisk relevans.

Resultaten *in vivo* är de som har störst relevans för mänsklig exponering eftersom de ”upphäver” resultaten från provningarna *in vitro*. Den klastogena potentialen *in vitro* har inte påvisats *in vivo*.

## **3. Slutsatser**

Det har inte varit möjligt att bekräfta det resultat som påvisade en klastogen potential för 2,3-cyklohexenpyridin i en *in vitro*-provning vid höga koncentrationer vid de högsta intravenösa doser som undersökts (2000 mg/kg kroppsvikt) i provning av mikrokärna *in vivo*. Med tanke på provningarnas inneboende värde och begränsningar och att endast en av elva studier har gett ett positivt resultat har kommittén kommit fram till att det inte finns någon anledning till oro för att 2,3-cyklohexenpyridin skulle kunna utgöra en allvarlig risk för folkhälsan. Kommittén anser därför att det inte behövs någon ytterligare studie av mutagenicitet för att bedöma ämnet.