

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**ДЪРЖАВА, ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА, АКТИВНА
СУБСТАНЦИЯ, НОМЕР НА ЛИЦЕНЗ ЗА УПОТРЕБА, ПРИТЕЖАТЕЛ НА
ЛИЦЕНЗ ЗА УПОТРЕБА, ЗАСЕГНАТ ОТ ПРОЦЕДУРАТА**

Държава	Търговско наименование на продукта	Активна субстанция	Номер на лиценз за употреба	Притежател на лиценз за употреба
AT	Rompun	Ксилазин	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Ксилазин	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Голуей, ИРЛАНДИЯ
AT	Domosedan	Детомидин	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Капел ан де Айсел, НИДЕРЛАНДИЯ
AT	Domitor	Медетомидин	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Капел ан де Айсел, НИДЕРЛАНДИЯ
BE	Rompun 2%	Ксилазин хидрохлорид	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Брюксел, БЕЛГИЯ
BE	Rompun Droge Stof	Ксилазин хидрохлорид	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Брюксел, БЕЛГИЯ
BE	Domosedan 10mg/ml	Детомидин хидрохлорид	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Лувен ла ньов, БЕЛГИЯ
BE	Domitor 1mg/ml	Медетомидин хидрохлорид	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Лувен ла ньов, БЕЛГИЯ
BE	Sedivet 10mg/ml	Ромифидин хидрохлорид	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Брюксел, БЕЛГИЯ
CY	Sedivet 1% Инжекционен разтвор 10mg/ml	Ромифидин	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Медетомидин хидрохлорид	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1 1348 Лувен ла ньов, БЕЛГИЯ
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Ксилазин хидрохлорид	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78 3440 АВ Вурден НИДЕРЛАНДИЯ
CZ	Sedivet 1%	Ромифидин хидрохлорид	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ингелхайм ам Райн, ГЕРМАНИЯ
CZ	Domosedan inj.	Детомидин хидрохлорид	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Лувен ла ньов, БЕЛГИЯ
DE	Sedivet	Ромифидин хидрохлорид	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ингелхайм, ГЕРМАНИЯ
DE	Rompun TS	Ксилазин хидрохлорид	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Леверкузен, ГЕРМАНИЯ
DE	Rompun 2%	Ксилазин хидрохлорид	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Леверкузен, ГЕРМАНИЯ
DE	Domosedan	Детомидин хидрохлорид	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Карлсруе, ГЕРМАНИЯ

Държава	Търговско наименование на продукта	Активна субстанция	Номер на лиценз за употреба	Притежател на лиценз за употреба
DE	Domitor	Медетомидин хидрохлорид	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Карлсруе, ГЕРМАНИЯ
DE	Xylazin 2%	Ксилазин хидрохлорид	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4 40472 Дюселдорф, ГЕРМАНИЯ
DK	Sedivet Vet.	Ромифидин	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ингелхайм, ГЕРМАНИЯ
DK	Rompun Vet.	Ксилазин	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Ксилазин	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Ромифидин	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n., 08190 Sant Cugat del Valles, Барселона, ИСПАНИЯ
ES	Domosedan	Детомидин хидрохлорид	9059 I	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Мадрид), ИСПАНИЯ
ES	Domitor	Медетомидин хидрохлорид	933 ESP	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Мадрид), ИСПАНИЯ
FI	Rompun vet	Ксилазин хидрохлорид	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Леверкузен, ГЕРМАНИЯ
FI	Domosedan	Детомидин хидрохлорид	8546	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Еспо, ФИНЛЯНДИЯ
FI	Domitor vet	Медетомидин хидрохлорид	9501	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Еспо, ФИНЛЯНДИЯ
FR	Rompun 2%	Ксилазин хлорхидрат	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Ксилазин хлорхидрат	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Детомидин хлорхидрат	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Ромифидин хлорхидрат	11004	BOEHRINGER INGELHEIM ФРАНЦИЯ
FR	Domitor	Медетомидин хлорхидрат	10718	PFIZER
GR	Domitor	Медетомидин	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Ксилазин	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Ксилазин	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	Ромифидин	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., ГЕРМАНИЯ
HU	Rompun	Ксилазин	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, УНГАРИЯ
HU	Domosedan	Детомидин хидрохлорид	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Будапеща Alkotás u. 53, УНГАРИЯ
HU	Domitor	Медетомидин хидрохлорид	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Будапеща Alkotás u. 53. УНГАРИЯ

Държава	Търговско наименование на продукта	Активна субстанция	Номер на лиценз за употреба	Притежател на лиценз за употреба
HU	Primazin 2 % инжекция	Ксилазин	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Вурден, НИДЕРЛАНДИЯ
IE	Sedivet	Ромифидин	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Бракнел, Бъркшир RG12 8YS, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО
IE	Chanazine 2% инжекционен разтвор	Ксилазин	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Голуей, ИРЛАНДИЯ
IE	Chanazine 10% инжекционен разтвор	Ксилазин	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Голуей, ИРЛАНДИЯ
IE	Domosedan инжекция	Детомидин хидрохлорид	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Корк, ИРЛАНДИЯ
IE	Domitor инжекция	Медетомидин хидрохлорид	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Корк, ИРЛАНДИЯ
IS	Domosedan, vet.	Детомидин	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Еспо, ФИНЛАНДИЯ
IS	Chanazine 2%, vet.	Ксилазин	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Рейкявик, ИСЛАНДИЯ
IS	Chanazine 10%, vet.	Ксилазин	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Рейкявик, ИСЛАНДИЯ
IS	Rompun, vet.	Ксилазин	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Леверкузен, ГЕРМАНИЯ
IT	Sedivet	Ромифидин	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Регело, ИТАЛИЯ
IT	Rompum	Ксилазин	100390032	Bayer, Viale Certosa 130,20156 Милано, ИТАЛИЯ
IT	Rompum 2%	Ксилазин	100390018	Bayer, Viale Certosa 130,20156 Милано, ИТАЛИЯ
IT	Domosedan	Детомидин	100102	Orion
IT	Domitor	Медетомидин	100103	Orion Corporation animal health
LV	Xylazine 2%	Ксилазин	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, NL-3440 АВ Вурден, НИДЕРЛАНДИЯ
LV	Domitor	Медетомидин	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 АВ Вурден, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Sedivet	Ромифидин	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 КА Алкмар, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Xylalin	Ксилазин	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB ц НИДЕРЛАНДИЯ

Държава	Търговско наименование на продукта	Активна субстанция	Номер на лиценз за употреба	Притежател на лиценз за употреба
NL	Rompun droog	Ксилазин	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 АВ Майдрехт, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Rompun	Ксилазин	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 АВ Майдрехт, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Xylazine 5'+mg	Ксилазин	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 АЕ Рамдонксвир, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Aescoket Plus	Ксилазин, Кетамин, Атропин	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Бокстел, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Sedazine 20 Inj.	Ксилазин	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Аудеватер, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Rompun 2% инжекционен разтвор	Ксилазин	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 АВ Майдрехт, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	A.A. Xylazine P.I.	Ксилазин	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 СВ Майдрехт, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Xylazine 20 Inj.	Ксилазин	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Девентер, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Ксилазин	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 АВ Вурден, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Chanazine 2%	Ксилазин	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Голуей, ИРЛАНДИЯ
NL	Domosedan	Детомидин	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 АА Капел ан де Айсел, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Domosedan	Детомидин	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 СВ Алкмар, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Domosedan	Детомидин	10032	Equi Products Holland BV Hermelijenkoog 44 1822 СВ Алкмар НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Domosedan	Детомидин	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 СВ Алкмар, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Domosedan	Детомидин	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Хаксберген, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Domosedan	Детомидин	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Хаксберген, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Domitor	Медетомидин	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 АА Капел ан де Айсел, НИДЕРЛАНДИЯ
NL	Domitor	Медетомидин	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Хаксберген, НИДЕРЛАНДИЯ

Държава	Търговско наименование на продукта	Активна субстанция	Номер на лиценз за употреба	Притежател на лиценз за употреба
NO	Sedivet vet	Ромифидин	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ингелхайм ам Райн, ГЕРМАНИЯ
NO	Rompun vet	Ксилазин	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Леверкузен, ГЕРМАНИЯ
PL	Sedivet 1%	Ромифидин	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ингелхайм, ГЕРМАНИЯ
PL	Domosedan	Детомидин хидрохлорид	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Турку, 0101, ФИНЛАНДИЯ
PL	Domitor	Медетомидин хидрохлорид	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Турку, 0101, ФИНЛАНДИЯ
PT	Romidys 1 mg/ml инжекционен разтвор за котки и кучета	Ромифидин	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D. 06516 Carros Cedex, ФРАНЦИЯ
PT	Domitor	Медетомидин	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Порто Салво, ПОРТУГАЛИЯ
PT	Domosedan	Детомидин	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Порто Салво, ПОРТУГАЛИЯ
PT	Chanazine 2%	Ксезазин	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Лисабон, ПОРТУГАЛИЯ
PT	Rompun	Ксилазин	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Карнасида, ПОРТУГАЛИЯ
RO	Xylazine 2% xylazine	Ксилазин	161895/3 of 06.12.2002 (expired)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. Kuipersweg 9, 3449,JA Вурден, НИДЕРЛАНДИЯ
RO	Domosedan	Детомидин	221972/2 of 23.01.2004 (valid until 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Лувен Ла Ньов, БЕЛГИЯ (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Сандуич, Кент CT13 9NJ ОБЕДИНЕНОТО КРАЛСТВО)
RO	Domitor	Медетомидин	221972/3 of 23.01.2004 (valid until 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Лувен Ла Ньов, БЕЛГИЯ (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Сандуич, Кент CT13 9NJ ОБЕДИНЕНОТО КРАЛСТВО)
SE	Sedivet vet.	Ромифидин хидрохлорид	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ингелхайм, ГЕРМАНИЯ
SE	Rompun vet.	Ксилазин хидрохлорид	8534	Bayer HealthCare AG

Държава	Търговско наименование на продукта	Активна субстанция	Номер на лиценз за употреба	Притежател на лиценз за употреба
SE	Domosedan vet.	Детомидин хидрохлорид	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Есбо, ФИНЛАНДИЯ
SE	Domitor vet.	Медетомидин хидрохлорид	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Есбо, ФИНЛАНДИЯ
SK	Chanazine 2%	Ксилазин	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Голуей, ИРЛАНДИЯ
SL	Chanazine 2%	Ксилазин	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Любляна, СЛОВЕНИЯ
SL	Domitor	Медетомидин	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Любляна, СЛОВЕНИЯ
SL	Domosedan	Детомидин	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Любляна, СЛОВЕНИЯ
UK	Sedivet 10 mg/ml инжекционен разтвор	Ромифидин	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Бракнел, Бъркшир RG12 8YS, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО
UK	Domosedan 10 mg/ml инжекция	Детомидин хидрохлорид	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma Tengstromink 8 Box 65 Турку FIN-20101 Финландия
UK	Domosedan 10 mg/ml инжекция	Детомидин хидрохлорид	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Лафтон Есекс IG10 1LN, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО
UK	Domosedan 10 mg/ml инжекция	Детомидин хидрохлорид	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow Мидълсекс HA2 8AX, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО
UK	Domitor 1 mg/ml инжекционен разтвор	Медетомидин хидрохлорид	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Турку 20101, ФИНЛАНДИЯ
UK	Domitor Injection (концентрация 1 mg/ml)	Медетомидин хидрохлорид	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Мидълсекс HA2 8AX, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО
UK	Chanazine 10% инжекционен разтвор	Ксилазин	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Ливърпул L1 9HZ, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО
UK	Chanazine 2 % инжекционен разтвор	Ксилазин	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Ливърпул L1 9HZ, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО
UK	Rompun 2% w/v инжекционен разтвор	Ксилазин	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Нюбъри Бъркшир RG14 1JA, ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО

ПРИЛОЖЕНИЕ П
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Въведение и основна информация

Изброените в Приложение I продукти съдържат агонисти на алфа2-адренорецепторите (ромифидин, ксилазин, детомидин, медетомидин) и са разрешени за парентерално приложение в отделните държави-членки.

Използват се за седирание или обезболяване на различни биологични видове. По-голямата част от продуктите са под формата на инжекционни разтвори, но някои представляват прахове, подлежащи на разтваряне във вода за приготвяне на инжекционен разтвор.

На 21 август 2006 г. компетентният регулаторен орган за лекарствените продукти за употреба във ветеринарномедицинската практика на Нидерландия *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Комисия за оценка на лекарствените средства) *Bureau Diergeneesmiddelen*, уведомява ЕМЕА съгласно член 78, параграф 1 на Директива 2001/82/ЕО и последващото ѝ изменение от Директива 2004/28/ЕО, за намерението си да внесе промени в 21 лицензи за употреба. Въпросните лицензи се отнасят до ветеринарномедицински продукти, съдържащи агонист на алфа2-адренорецепторите (ромифидин, ксилазин, детомидин или медетомидин) като активна субстанция, разрешени за употреба чрез парентерален (инжекционен) път на въвеждане. Целта на измененията е да се добави към съпътстващата продукта литература списък с нови предпазни мерки, свързани с безопасността на потребителя, както и информация за нежелани реакции при хора.

Причината нидерландският компетентен регулаторен орган да разгледа данните за фармакологичната бдителност и да желае да промени лицензите за употреба е публикация за предполагаема нежелана реакция при човек (SAR), в която се съобщават системни ефекти върху сърдечно-съдовата и централната нервна система, възникнали три дни след инцидентно самоинжектиране на Sedivet (Справка: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alledaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskunde praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidentele zelfinjectie*. Tijdsch. for Diergeneeskunde deel 131 Maart atlevring 6 2006. EudraVigilance, ветеринарен случай изх. ном. NLBBD 1368).

Въз основа на уведомлението, изпратено от нидерландския компетентен регулаторен орган, Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) разглежда следните предложени предпазни мерки:

Предпазни мерки:

1. В случай на инцидентен прием през устата или самоинжектиране незабавно потърсете консултация с лекар, като покажете листовката на препарата, но НЕ ШОФИРАЙТЕ, защото има вероятност да настъпят седативни ефекти и промени в кръвното налягане.
2. Избягвайте контакт на препарата с кожата и при работа с продукта ползвайте непромокаеми ръкавици.
3. Измийте обилно с вода откритите кожни участъци веднага след досега с препарата.
4. При случайно попадане на продукта в очите изплакнете обилно с прясна вода. Ако дразненето продължи, потърсете консултация с лекар.
5. Свалете замърсените с продукта дрехи.
6. Бременните жени не трябва да работят с този продукт.
7. ПРЕПОРЪКИ КЪМ ЛЕКАРИТЕ: <Субстанцията> е агонист на алфа2-адренорецепторите, чиято токсичност може да предизвика клинични ефекти, включително и седация, потискане на дишането и кома, брадикардия и хипотония и хипергликемия. Има съобщения и за камерни аритмии. Терапията трябва да бъде поддържаща с подходящо интензивно лечение.

В допълнение CVMP разглежда и следната информация, свързана с нежелани реакции при хора:

- След контакт с кожата не могат да бъдат изключени прояви на дразнене, чувствителност, контактен дерматит и системни ефекти.

На заседанието си от 12-14 септември 2006 г. CVMP започва процедура за оценка на този въпрос съгласно член 78, параграф 3 на Директива 2001/82/ЕО. На 14 септември 2006 г. CVMP приема да изпрати предложените предпазни мерки и информацията относно нежелани реакции при хора до съответните притежатели на лицензи за употреба (ПЛУ). Отправена е покана към ПЛУ да коментират и обосноват евентуални контрапредложения до 16 октомври 2006 г.

Разгледаните данни за фармакологичната бдителност включват публикацията за предполагаема нежелана реакция при човек, свързана със системни ефекти върху сърдечно-съдовата и централната нервна система (Hooper, M.J., 2006). Освен това е извършена оценка на фирмените данни, предоставени от ПЛУ в подкрепа на разследваните продукти. Допълнително са разгледани резултатите от европейско проучване върху агонистите на алфа2-адренорецепторите.

CVMP взема под внимание и други публично достъпни данни за научната оценка.

На 3 юни 2008 г. Европейската комисия отправя молба към Комитета да приключи процедурата по разглеждане на лицензите за употреба на упоменатите 21 продукта на територията на ЕС.

В отговор на тази молба на заседанието си от 15-17 юли 2008 г. CVMP подновява процедурата за оценка на продуктите, посочени от държавите-членки. ПЛУ са поканени за коментари и внасяне на контрапредложения до 16 септември 2008 г. Не са представени нови съществени данни.

Ето защо CVMP на пленарното си заседание от 16 юли 2008 г. приема да завърши процедурата съгласно член 78 на Директива 2001/82/ЕО и нейните изменения за всички лицензи за употреба на 21-те продукта, съдържащи агонисти на алфа2-адренорецепторите, за които първоначално съществува уведомление в рамките на ЕС, както и да промени по съответен начин текста на изработеното преди това първоначално становище.

Актуализиран списък с въпросите към съответните притежатели на лиценз за употреба е приет на 16 юли 2008 г.

2. Обсъждане

Предложените предпазни мерки се отнасят до различни съображения относно безопасността на потребителя. Насочените към потребителя въздействия са системният седативен и хипотензивен ефект, контактът с кожата и очите, и рисковете за бременните жени. Препоръките към лекарите съдържат списък от потенциални клинични ефекти и предложения за лечение.

В рамките на процедура по взаимно признаване на друг продукт – Sedaxylan – съдържащ агонист на алфа2-адренорецепторите, е извършена оценка на безопасността на потребителя. Това води до набор от предпазни мерки, за които в дадения момент съответните държави-членки и заявителят постигат съгласие.

По-нататък наборът от предпазни мерки служи като основа за предложенията, направени от нидерландския компетентен регулаторен орган за тази процедура съгласно член 78 на Директива 2001/82/ЕО и нейните изменения.

В следствие всяка една от предложените предпазни мерки и информацията относно нежелани реакции при хора е разгледана поотделно.

2.1 Системен ефект върху седацията и хипотония

Независимо от факта, че точната инцидентно инжектирана експозиция (доза) при съобщаването на нежелана реакция при човек (Hoer, M.J., 2006) остава неизвестна, бе констатирано, че наблюдаваните клинични ефекти – *загуба на съзнание (обратимо), халюцинации, ниска сърдечна честота и ниско кръвно налягане, вазоконстрикция и вазодилатация през първия ден и замаяност, леко главоболие, загуба на паметта и умора на втория ден* – могат да са следствие от действието на продукта (Sedivet). Изчислено беше, че максималната експозиция достига 0,3 ml Sedivet (3 mg ромифидин). Не се съобщава за случаи на перорална експозиция.

По-нататък CVMP разгледа публикуваните обобщаващи доклади за максимално допустимите граници на остатъчни вещества (МДГОВ) за ксилазин, детомидин и ромифидин. Тъй като системни ефекти са възможни при твърде ниски дози на ромифидин при хора (0,2 mg/човек), CVMP констатира, че ефектите при човек, инжектирал по погрешка не повече от 0,3 ml Sedivet (3 mg ромифидин), могат да бъдат свързани с действие на активната субстанция на продукта. Ксилазинът предизвиква седация, мускулна релаксация и аналгезия след еднократна интравенозна доза от 0,27 или 0,68 mg/kg т.т. или след еднократна перорална доза от 0,54 mg/kg т.т. Медетомидинът, структурно подобен на детомидин, в интравенозна доза от 0,67 µg/kg т.т. предизвиква хипотония и седация, които продължават най-малко 8 часа, както гласи съобщението в обобщения доклад за МДГОВ за детомидин.

CVMP прецени, че има основание за автоматично пренасяне на предложените предупреждения и върху други агонисти на алфа2-адренорецепторите, тъй като притежават еднакъв фармакологичен начин на действие и някои от тях са показали сходни ефекти при хора.

Предложените предпазни мерки бяха преценени като адекватни и съразмерни, тъй като са свързани с очаквани клинични ефекти в зависимост от инжектираното или погълнатото количество и понеже става дума за една от най-големите опасности за практикуващия ветеринар след самоинжектиране или поглъщане на такъв продукт, а именно комбинацията от седативен ефект и шофиране.

Затова CVMP реши да приеме следната препоръка:

В случай на инцидентен прием през устата или самоинжектиране потърсете незабавно медицинска консултация и покажете листовката на препарата на лекаря, но **НЕ ШОФИРАЙТЕ**, тъй като са възможни прояви на седация и промени в кръвното налягане.

2.2 Контакт с кожата

В случая, който описва нежелана реакция при хора (Hoer, M.J., 2006), не се съобщава за кожни промени.

В рамките на процедурата по взаимно признаване беше извършена оценка на безопасността на потребителя за Sedaxylan. По принцип беше констатирано, че ксилазин хидрохлоридът притежава умерено дразнещо действие върху кожата на човека след продължителна експозиция, въпреки че нито едно от съобщенията не споменава кожно дразнене, нито кожна чувствителност след досег с ксилазин. Констатирано бе, че не могат да бъдат изключени и прояви на системни ефекти след контакт с кожата. Това доведе до предложената формулировка, която засегнатите държави-членки и заявителят приеха.

Обобщаващите доклади за МДГОВ за ксилазина и ромифидина твърдят, че съединенията не са тествани за възможност за предизвикване на кожна чувствителност. Обобщаващият доклад за МДГОВ за детомидина не споменава нищо по въпроса. В Кратката характеристика на лекарствения продукт (КХП) за употреба в хуманната практика Catapresan, съдържащ агониста на алфа2-адренорецепторите клонидин (под формата на инжекции и таблетки), се споменават нежелани реакции на кожата след неизвестен път на въвеждане в организма под формата на кожен обрив, уртикария, сърбеж и косопад с честота на възникване 1/100 – 1/10000 пациенти.

CVMP разгледа информацията, предоставена от един от притежателите на лиценз за употреба (ПЛУ), относно характеристиките на продукта по отношение на възможността за възникване на кожна чувствителност и контактен дерматит. Подобни ефекти никога не са съобщавани след употреба на продукта (детомидин). Позовавайки се на данните за контактна свръхчувствителност спрямо детомидин и на 10 проучвания след подкожна, интрамускулна или интравенозна експозиция, ПЛУ реши, че рискът от възникване на кожна чувствителност и контактен дерматит е минимален.

CVMP разгледа фирмени данни от друг ПЛУ във връзка с три от продуктите.

След като взе предвид цялата налична информация, CVMP заключи, че е уместно да бъдат приети предложените предпазни мерки по отношение на контакта с кожата. При отсъствие на достатъчно данни по отношение на проучвания върху нежеланите реакции при хора CVMP не сметна за уместно да подкрепи препоръката за добавяне на информация относно дразнене, чувствителност, контактен дерматит и системни ефекти след контакт на субстанцията с кожата. Още повече че член 78 на Директива 2001/82/ЕО се отнася само до добавяне на предпазни мерки в рамките на тази процедура.

Преценено беше също, че препоръката за носене на ръкавици при работа със субстанцията от страна на ветеринарите е неприложима. Другата препоръка, за измиване на изложените на въздействие кожни участъци веднага след контакта, обаче беше приета за разумна и подходяща мярка, както и съветът за отстраняване на замърсени дрехи, поради липсата на данни от проучвания върху дългосрочната експозиция при хора.

В заключение CVMP прие следните препоръки:

Избягвайте контакт с кожата, очите и лигавиците.

Измийте кожните участъци, изложени на действието на препарата, веднага след контакта с обилно количество вода.

Свалете замърсените части на облеклото, които влизат в пряк контакт с кожата.

2.3 Контакт с очите

В случая, който описва нежелана реакция при хора (Hoyer, M.J., 2006), не се съобщава за очна експозиция.

CVMP разгледа публично достъпните данни за системната токсичност след очна експозиция на ксилазин хидрохлорид при хора, роговичната токсичност на ксилазин и клонидин в комбинация с кетамин при плъхове и острата обратима катаракта, индуцирана от ксилазин и анестезия с кетамин-ксилазин, при плъхове и мишки.

Съобщава се за системна абсорбция на ксилазин при хора след очна експозиция вследствие на впръскване в очите на ксилазин. Констатациите бяха преценени като релевантни за по-нормална експозиция, възникваща в ситуация, при която лекарственото средство може случайно да изпръска очите, напр. когато иглата се отдели от спринцовката.

Беше трудно да се прецени дали резултатите от роговичните ефекти на ксилазин в изследванията на мишки и плъхове са приложими за хора. Все пак обаче се прие, че има достатъчно заключения в подкрепа на издаване на предупреждение срещу очна експозиция и препоръки за поведение в случаите на очен инцидент със субстанцията.

След като разгледа данните и коментарите на ПЛУ, CVMP прие следната препоръка:

В случай на инцидентен контакт на продукта с очите измийте обилно с прясна вода. Ако възникнат симптоми, потърсете консултация с лекар.

2.4 Рискове за бременни жени

В случая, който описва нежелана реакция при хора (Hoeyer, M.J., 2006), не се съобщава за рискове за бременни жени.

CVMP разгледа публикуваните данни за ефектите на ксилазин хидрохлорид върху вътрематочното налягане при крави, окситоцичния ефект на ксилазин върху кучешката матка, ефектите на детомидин, ромифидин и ксилазин върху вътрематочното налягане и седацията при конете, както и ефектите на ксилазин върху вътрематочното налягане, маточния кръвоток, майчината и феталната сърдечно-съдова и белодробна дейност при бременни кози.

Окситоциноподобният ефект на ксилазин върху матката е добре познат. Той е отразен в КХП на Sedaxylan под формата на предупреждение срещу употребата на препарата при животни в напреднала бременност и по-конкретно при крави и котки. Нещо повече, КХП за Sedaxylan твърди, че не са наблюдавани тератогенни или фетотоксични ефекти.

Във връзка с Обобщения доклад за МДГОВ за детомидин ефектите на препарата върху бременните крави изглеждат по-слабо проявени в сравнение с тези на ксилазин, но при коне, лекувани с 20 µg/kg т.т., 4 от 10 бременности показват признаци на различни аномалии с неясно значение. В Обобщения доклад за МДГОВ за детомидин се съобщава за две перорални проучвания върху тератогенността (при плъхове и зайци). При зайците детомидинът не проявява тератогенен и фетотоксичен ефект в доза до 2 mg/kg т.т. Дозовото ниво на липса на видим ефект (NOEL) е 0,5 mg/kg т.т./ден, основано на майчината токсичност. При плъховете дозово ниво на липса на видим ефект (NOEL) от 0,1 mg/kg т.т./ден се основава на феталната и майчината токсичност и тератогенността. И двете цитирани стойности надхвърлят дозовото ниво на липса на видим ефект за остри фармакологични ефекти.

В КХП на лекарствения продукт Catapresin се съдържа информация, че активната субстанция преминава кръвно-плацентарната бариера. Precedex е продукт, съдържащ дексмететомидин, активния енантиомер на мететомидин, разрешен за употреба в хуманната практика в Съединените щати. Беше взета предвид информацията на одобреното заявление на Precedex за ново лекарство (NDA) съгласно американската процедура, където се твърди, че дексмететомидинът трябва да се използва по време на бременност единствено ако потенциалните ползи оправдават възможния риск за плода. Не съществуват достатъчно подробни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Безопасността на Precedex по време на контракциите и раждането не е проучена. Всъщност след подкожно въвеждане на дексмететомидин в дози до 200 µg/kg при плъхове от 5-и до 16-и гестационен ден, както и при интравенозен прием в дози до 96 µg/kg при зайци от 6-и до 18-и гестационен ден, тератогенни ефекти не са наблюдавани. Все пак обаче при плъхове с подкожна доза от 200 µg/kg се регистрира фетална токсичност, изразяваща се в нарастване на постимплантационните загуби и намаляване на броя на живородените малки. В хода на друго проучване върху репродуктивната способност, когато се въвежда подкожно дексмететомидин при бременни плъхове от 16-и гестационен ден през целия период на кърмене след раждането, ефектът е по-ниско тегло на малките в дози от 8 и 32 µg/kg, както и фетална и ембриоцидна токсичност за второто поколение в доза от 32 µg/kg. По-нататък се твърди, че не е известно дали Precedex се отделя в човешката кърма.

След като разгледа наличните данни, CVMP прие, че е уместно въвеждането на следната предпазна мярка с препоръчителен характер:

При работа на бременни жени с продукта трябва да се обърне специално внимание да не се стигне до самоинжектиране, тъй като са възможни маточни контракции и намалено фетално кръвно налягане след случайна системна експозиция.

2.5 Препоръки към лекарите

CVMP прецени, че в предложените препоръки към лекарите се съдържат най-честите фармакологични ефекти на агонистите на алфа2-адренорецепторите, както може да се заключи и от Обобщаващите доклади за МДГОВ, цитирани в точка 2.1.

Твърди се, че има съобщения за камерни аритмии, вероятно след инцидентно самоинжектиране, но в публикуваното съобщение за нежелани реакции при хора (Hoyer, M.J., 2006) не се споменава нищо по въпроса. Беше взето решение, че това изречение може да се разглежда като предпазна мярка, приложима спрямо всички агонисти на алфа2-адренорецепторите, и следователно несвързана само с точно определен продукт или субстанция. Преценено беше, че това е правилният начин за отправяне на подобна препоръка към лекарите.

Взе се решение, че терминът „токсичност“ предполага предозиране, и тъй като невинаги става дума за предозиране, беше приета промяна на текста.

CVMP разгледа освен това препоръка за включване на предполагаем антидот (атипамезол), неразрешен за употреба в хуманната практика, и тъй като прецени, че не може да даде препоръка за терапия, прилагана единствено в експериментални условия, заключи, че симптомите трябва да бъдат лекувани симптоматично.

След като разгледа въпроса, CVMP постигна съгласие относно следната препоръка:

<Субстанцията> е агонист на алфа2-адренорецепторите, симптомите след абсорбция могат да включват клинични ефекти, в това число и дозозависима седация, потискане на дишането, брадикардия, хипотония, сухота в устата и хипергликемия. Съобщават се и случаи на камерни аритмии.

Симптомите от страна на дихателната система и хемодинамиката трябва да бъдат лекувани симптоматично.

3. Заключение и препоръки

Като взе предвид рисковете за здравето на хората, предложените предпазни мерки и информацията за нежелани реакции при хора в светлината на достъпните данни, CVMP заключи, че в рамките на разумния срок придружаващата продукта литература трябва да отразява следните сведения относно продуктите:

1. В случай на инцидентен прием през устата или самоинжектиране потърсете незабавно медицинска консултация и покажете листовката на препарата на лекаря, но НЕ ШОФИРАЙТЕ, тъй като са възможни прояви на седация и промени в кръвното налягане.
2. Избягвайте контакт с кожата, очите и лигавиците.
3. Измийте кожните участъци, изложени на действието на препарата, веднага след контакта с обилно количество вода.
4. Свалете замърсените части на облеклото, които влизат в пряк контакт с кожата.
5. В случай на инцидентен контакт на продукта с очите измийте обилно с прясна вода. Ако възникнат симптоми, потърсете консултация с лекар.
6. При работа на бременни жени с продукта трябва да се обърне специално внимание да не се стигне до самоинжектиране, тъй като са възможни маточни контракции и намалено фетално кръвно налягане след случайна системна експозиция.
7. Препоръки към лекарите:

<Субстанцията> е агонист на алфа2-адренорецепторите, симптомите след абсорбция могат да включват клинични ефекти, включително и дозозависима седация, потискане на дишането, брадикардия, хипотония, сухота в устата и хипергликемия. Съобщават се и случаи на камерна аритмия. Симптомите от страна на дихателната система и хемодинамиката трябва да бъдат лекувани симптоматично.

CVMP заключава, че отправените препоръки от общ характер относно предпазните мерки са окончателните препоръки в отговор на полученото от Нидерландия уведомление. В заключение предпазните мерки трябва да намерят отражение в съпровождащата продукта литература за всички лекарствени продукти за ветеринарната практика, съдържащи агонисти на алфа2-адренорецепторите.

Освен това CVMP препоръчва включване на одобрените текстове на твърденията относно предпазните мерки за агонистите на алфа2-адренорецепторите в съответните насоки за Кратката характеристика на продукта, чието прилагане е в съответствие с националната регулаторна рамка.

CVMP заключава, че научните препоръки, свързани с предпазните мерки, са валидни и за други инжективни продукти, съдържащи агонисти на алфа2-адренорецепторите.

Накрая, като взема предвид неотложността на проблема, CVMP заключава, че тъй като продуктите, съдържащи агонисти на алфа2-адренорецепторите, са в употреба от доста време, въпреки явната необходимост от новите препоръки няма необходимост от прилагане на спешни мерки в голям мащаб.