

PŘÍLOHA I

**STÁT, OBCHODNÍ NÁZEV PŘÍPRAVKU, LÉČIVÁ LÁTKA
REGISTRAČNÍ ČÍSLO,
DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI, KTERÉHO SE PROCEDURA TÝKÁ**

Stát	Obchodní název přípravku	Léčivá látka	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
AT	Rompun	Xylazin	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xylazin	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway IRSKO
AT	Domosedan	Detomidin	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37 2900 AA Capell a/d Ijssel NIZOZEMÍ
AT	Domitor	Medetomidin	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37 2900 AA Capell a/d Ijssel NIZOZEMÍ
BE	Rompun 2%	Xylazin hydrochlorid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIE
BE	Rompun Droge Stof	Xylazin hydrochlorid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIE
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidin hydrochlorid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIE
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidin hydrochlorid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIE
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidin hydrochlorid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIE
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidin	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve BELGIE
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Xylazin hydrochlorid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78 3440 AB Woerden, NIZOZEMÍ
CZ	Sedivet 1%	Romifidin hydrochlorid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Thein, NĚMECKO
CZ	Domosedan inj.	Detomidin hydrochlorid	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIE
DE	Sedivet	Romifidin hydrochlorid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NĚMECKO
DE	Rompun TS	Xylazin hydrochlorid	6293723.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NĚMECKO
DE	Rompun 2%	Xylazin hydrochlorid	6293841.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NĚMECKO
DE	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NĚMECKO
DE	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NĚMECKO
DE	Xylazin 2%	Xylazin hydrochlorid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, NĚMECKO
DK	Sedivet Vet.	Romifidin	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NĚMECKO

Stát	Obchodní název přípravku	Léčivá látka	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
DK	Rompun Vet.	Xylazin	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xylazin	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidin	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n., 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, ŠPANĚLSKO
ES	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	9059 I	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), ŠPANĚLSKO
ES	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	933 ESP	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), ŠPANĚLSKO
FI	Rompun vet	Xylazin hydrochlorid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, D-51368, Leverkusen, NĚMECKO
FI	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINSKO
FI	Domitor vet	Medetomidin hydrochlorid	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINSKO
FR	Rompun 2%	Xylazin chlorhydrát	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xylazin chlorhydrát	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidin chlorhydrát	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidin chlorhydrát	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCIE
FR	Domitor	Medetomidin chlorhydrát	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidin	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Xylazin	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xylazin	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	Romifidin	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., NĚMECKO
HU	Rompun	Xylazin	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, MAĎARSKO
HU	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, MAĎARSKO
HU	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, MAĎARSKO
HU	Primazin 2 % injection	Xylazin	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, NIZOZEMÍ
IE	Sedivet	Romifidin	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Bracknell Berkshire RG12 8YS, VELKÁ BRITÁNIE

Stát	Obchodní název přípravku	Léčivá látka	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xylazin	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea, Co. Galway, IRSKO
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazin	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea, Co. Galway, IRSKO
IE	Domosedan Injection	Detomidin hydrochlorid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRSKO
IE	Domitor Injection	Medetomidin hydrochlorid	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRSKO
IS	Domosedan, vet.	Detomidin	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, FUB-0220 Espoo, FINSKO
IT	Chanazine 2%, vet.	Xylazin	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
IS	Chanazine 10%, vet.	Xylazin	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
IS	Rompun, vet.	Xylazin	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NĚMECKO
IT	Sedivet	Romifidin	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITÁLIE
IT	Rompum	Xylazin	100390032	Bayer, Viale Certosa 130,20156 Milán, ITÁLIE
IT	Rompum 2%	Xylazin	100390018	Bayer, Viale Certosa 130,20156 Milán, ITÁLIE
IT	Domosedan	Detomidin	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidin	100103	Orion Corporation animal health
LV	Xylazine 2%	Xylazin	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NIZOZEMÍ
LV	Domitor	Medetomidin	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NIZOZEMÍ
NL	Sedivet	Romifidin	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, NIZOZEMÍ
NL	Xylalin	Xylazin	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NIZOZEMÍ
NL	Rompun droog	Xylazin	5407	Bayer BV, Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NIZOZEMÍ
NL	Rompun	Xylazin	5409	Bayer BV, Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NIZOZEMÍ

Stát	Obchodní název přípravku	Léčivá látka	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
NL	Xylazine 5+mg	Xylazin	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205 4940 AE Raamsdonksveer NIZOZEMÍ
NL	Aescoket Plus	Xylazin, Ketamin, Atropin	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Botel, NIZOZEMÍ
NL	Sedazine 20 Inj.	Xylazin	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, NIZOZEMÍ
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xylazin	8210	Bayer BV, Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NIZOZEMÍ
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xylazin	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NIZOZEMÍ
NL	Xylazine 20 Inj.	Xylazin	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, NIZOZEMÍ
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xylazin	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NIZOZEMÍ
NL	Chanazine 2%	Xylazin	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRSKO
NL	Domosedan	Detomidin	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIZOZEMÍ
NL	Domosedan	Detomidin	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NIZOZEMÍ
NL	Domosedan	Detomidin	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NIZOZEMÍ
NL	Domosedan	Detomidin	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NIZOZEMÍ
NL	Domosedan	Detomidin	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NIZOZEMÍ
NL	Domosedan	Detomidin	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NIZOZEMÍ
NL	Domitor	Medetomidin	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIZOZEMÍ
NL	Domitor	Medetomidin	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NIZOZEMÍ
NE	Sedivet vet	Romifidin	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NĚMECKO
NE	Rompun vet	Xylazin	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, NĚMECKO

Stát	Obchodní název přípravku	Léčivá látka	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
PL	Sedivet 1%	Romifidin	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NĚMECKO
PL	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINSKO
PL	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINSKO
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injectável para cães e gatos	Romifidin	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Ceres, FRANCIE
PT	Domitor	Medetomidin	50855P	Laboratórios Pzifer AS, Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALSKO
PT	Domosedan	Detomidin	50820P	Laboratórios Pzifer AS, Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALSKO
PT	Chanazine 2%	Xylazin	51188	Agrozete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisabon, PORTUGALSKO
PT	Rompun	Xylazin	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide PORTUGALSKO
RO	Xylazine 2% xylazine	Xylazin	161895/3 z 06.12.2002 (platnost vypršela)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, NIZOZEMÍ
RO	Domosedan	Detomidin	221972/2 z 23.01.2004 (platné do 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve , BELGIE (změna IA,1 – nevyřízené Pfizer Animal Health, MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ)
RO	Domitor	Medetomidin	221972/3 z 23.01.2004 (platné do 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nuçe, BELGIE (změna IA,1 – nevyřízené Pfizer Animal Health, MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ)
SE	Sedivet vet.	Romifidin hydrochlorid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NĚMECKO
SE	Rompun vet.	Xylazin hydrochlorid	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidin hydrochlorid	10243	Orion Corporation, Box 65 02101 Esbo, FINSKO
SE	Domitor vet.	Medetomidin hydrochlorid	10574	Orion Corporation, Box 65 02101 Esbo, FINSKO

Stát	Obchodní název přípravku	Léčivá látka	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
SK	Chanazine 2%	Xylazin	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRSKO
SL	Chanazine 2%	Xylazin	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50 1000 Lublaň, SLOVINSKO
SL	Domitor	Medetomidin	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Lublaň, SLOVINSKO
SL	Domosedan	Detomidin	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Lublaň, SLOVINSKO
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidin	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hydrochlorid	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku ,20101 FINSKO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hydrochlorid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hydrochlorid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidin hydrochlorid	03649/4001	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINSKO
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidin hydrochlorid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazin	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazin	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xylazin	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

1. Úvod a základní informace

Přípravky uvedené v příloze I jsou v různých členských státech schválené pro parenterální podání a obsahují agonisty alfa2-adrenoreceptoru romifidin, xylazin, detomidin a medetomidin.

Tyto přípravky se používají pro sedaci nebo analgézii u různých živočišných druhů. Většina těchto přípravků je dostupná ve formě injekčního roztoku a některé jsou ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku.

Příslušný regulační úřad pro veterinární léčivé přípravky v Nizozemí, *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Výbor pro hodnocení léčivých přípravků) *Bureau Diergeneesmiddelen*, oznámil EMEA dne 21. srpna 2006 v souladu s čl. 78 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, ve znění směrnice 2004/28/ES, svůj záměr provést změny u 21 rozhodnutí o registraci. Tato rozhodnutí o registraci se týkají veterinárních léčivých přípravků, které obsahují agonistu alfa2-adrenoreceptorů (romifidin, xylazin, detomidin nebo medetomidin) jako léčivou látku a které jsou schválené pro parenterální (injekční) podání. Cílem těchto změn bylo přidání skupiny nových preventivních opatření týkajících se bezpečnosti uživatele a informací o nežádoucích účincích u člověka do dokumentace o přípravku.

Farmakovigilančními údaji hodnocenými nizozemskými regulačními úřady, na jejichž základě byly vzneseny změny v registraci, jsou publikovaná podezření na nežádoucí účinky u člověka - příznaky na kardiovaskulárním a centrálním nervovém systému během 3 dnů po náhodném injekčním podání přípravku Sedivet (viz 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 Veterinary Case Ref No NLBBD 1368).

Na základě oznámení zaslánoho nizozemským regulačním úřadem navrhl Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) následující preventivní opatření:

Preventivní opatření:

1. V případě náhodného požití nebo náhodné injekční aplikace přípravku vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc a ukažte lékaři příbalovou informaci. NEŘÍDTE VOZIDLO, neboť může dojít k útlumu (sedaci) a změnám krevní tlaku.
2. Při manipulaci s přípravkem se vyhýbejte styku s kůží a používejte nepropustné rukavice.
3. Zasaženou kůži omyjte okamžitě po expozici velkým množstvím vody.
4. V případě náhodného vniknutí přípravku do oka opláchněte oko velkým množstvím čisté vody. Pokud přetrvává podráždění, vyhledejte pomoc lékaře.
5. Odstraňte kontaminované oblečení.
6. Těhotné ženy by neměly s tímto přípravkem manipulovat.
7. RADA PRO LÉKAŘE: <Látka> je agonista alfa2-adrenoreceptorů, jehož toxicita může způsobovat klinické účinky zahrnující sedaci, útlum dýchání a koma, bradykardii, hypotenzi a hyperglykémii. Byly hlášeny rovněž komorové arytmie. Léčba by měla být podpůrná s odpovídající intenzivní terapií.

Dále byly CVMP hodnoceny následující informace, které se týkaly nežádoucích účinků u člověka:

- Podráždění, senzibilizace, kontaktní dermatitis a systémové účinky není možné po styku s kůží vyloučit.

Na svém zasedání dne 12. – 14. září 2006 zahájil CVMP řízení stran hodnocení této záležitosti dle čl. 78 odst. 3 směrnice 2001/82/ES pro tyto přípravky. CVMP souhlasil dne 14. září 2006 s tím, že oznámí navrhovaná preventivní opatření a informace o nežádoucích účincích u člověka odpovídajícím držitelům rozhodnutí o registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci byli požádáni o komentář a obhajobu jakýchkoliv protinávrhů do 16. října 2006.

Hodnocené údaje z farmakovigilance zahrnovaly publikovaná podezření na nežádoucí účinky u člověka, udávající kardiovaskulární účinky a účinky na centrální nervový systém (Hoyer, M. J., 2006). Kromě toho byly hodnoceny jakékoliv vlastní podpůrné údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci. Dále byly zváženy výsledky evropské analýzy agonistů alfa2-adrenoreceptorů.

CVMP využil pro vědecké hodnocení rovněž další veřejně dostupné údaje.

Dne 3. června 2008 žádala Evropská komise CVMP o to, aby řízení ukončil a vzal v úvahu všechna rozhodnutí o registraci 21 oznámených přípravků v EU.

CVMP po této žádosti na svém zasedání ve dnech 15. – 17. července 2008 opět zahájil řízení ohledně hodnocení přípravků uvedených členskými státy. Držitelé rozhodnutí o registraci byli vyzváni ke komentáři a předložení protinávrhů do 16. září 2008. Žádné nové podstatné údaje nebyly předloženy.

Proto CVMP na plenárním zasedání v červenci 2008 souhlasil dne 16. července 2008 s tím, aby řízení bylo uzavřeno podle článku 78 směrnice 2001/82/ES, ve znění pozdějších předpisů, pro všechna rozhodnutí o registraci vydaná v EU pro původně oznámených 21 přípravků obsahujících agonisty alfa2-adrenoreceptorů a aby byla provedena revize původních doporučení odpovídajícím způsobem.

Revidovaný seznam otázek pro dané držitele rozhodnutí o registraci byl přijat dne 16. července 2008.

2. Diskuze

Navrhovaná preventivní opatření se týkají různých otázek bezpečnosti uživatele. Uživatelé jsou upozorňováni na systémové sedativní a hypotenzní účinky, nutnost zamezení styku s pokožkou a očima a rizika pro těhotné ženy. Informace pro lékaře uvádí potenciální klinické účinky a doporučenou léčbu.

Během procedury vzájemného uznávání týkajícího se jiného přípravku – Sedaxylan – obsahujícího agonistu alfa2-adrenoreceptorů bylo provedeno hodnocení bezpečnosti uživatele. To vedlo k sestavení souboru preventivních opatření, která byla v té době odsouhlasena všemi dotčenými členskými státy a žadatelem.

Soubor preventivních opatření pak sloužil jako základ pro návrhy nizozemských regulačních úřadů pro toto řízení dle článku 78 směrnice 2001/82/ES, ve znění pozdějších předpisů.

Jednotlivá preventivní opatření a informace o nežádoucích účincích u člověka. jsou popsány níže

2.1 Systémové účinky - sedace a hypotenze

Ačkoliv není známa přesná dávka při náhodné injekční expozici u hlášených nežádoucích účinků u člověka (Hoyer, M. J., 2006), bylo rozhodnuto, že pozorované klinické účinky – *1. den ztráta vědomí (osoba v probuditelném stavu), halucinace, snížení srdeční frekvence a nízký krevní tlak, vazokonstrikce a vazodilatace a 2. den pak ospalost, mírné bolesti hlavy, ztráta paměti a únava* – je možné vztáhnout k danému přípravku (Sedivet). Maximální dávka byla odhadnuta na 0,3 ml přípravku Sedivet (3 mg romifidinu). Perorální expozice nebyla hlášena.

CVMP dále hodnotil publikované souhrnné zprávy o maximálních reziduálních limitech pro xylazin, detomidin a romifidin. Vzhledem k tomu, že se systémové účinky mohou u člověka objevovat spíše při nízkých dávkách romifidinu (0,2 mg/osobu), CVMP rozhodl, že by účinky vyskytující se u osob po náhodné injekci maximální dávky 0,3 ml přípravku Sedivet (3 mg romifidinu) mohly souviset s léčivou látkou v tomto přípravku. Xylazin způsoboval sedaci, svalovou relaxaci a analgézi po jedné intravenózní dávce 0,27 nebo 0,68 mg/kg dvakrát týdně nebo po jedné perorální dávce 0,54 mg/kg dvakrát týdně. Medetomidin, strukturně příbuzný detomidinu, způsoboval při intravenózní dávce 0,67 µg/kg dvakrát týdně hypotenzi a sedaci, která trvala minimálně 8 hodin, jak udává souhrnná zpráva o maximálních reziduálních limitech pro detomidin.

CVMP považuje za opodstatněné extrapolovat navrhovaná varování na další agonisty alfa2-adrenoreceptorů, neboť všechny tyto látky mají stejný farmakologický mechanismus účinku a také proto, že mnohé z těchto látek mají podobné účinky u člověka.

Navrhovaná preventivní opatření jsou považována za relevantní a odpovídající, protože se vztahují na klinické účinky, které mohou být očekávány v závislosti na injikované nebo požitě dávce, a protože zdůrazňují jedno z hlavních nebezpečí pro veterinární lékaře po injekční sebeaplikaci přípravku nebo požití takového přípravku, tzn. sedativní účinek v kombinaci s řízením vozidla.

Na základě výše uvedeného CVMP rozhodl o následujících doporučeních:

V případě náhodného požití nebo sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc a ukažte lékaři příbalovou informaci. **NERIĎTE VOZIDLO**, neboť by mohlo dojít k útlumu a změnám v krevním tlaku.

2.2 Styk s pokožkou

U hlášených nežádoucích účinků u člověka nebyly k dispozici žádné informace o expozici kůže (Hoyer, M. J., 2006).

Během procedury vzájemného uznávání týkajícího se přípravku Sedaxylan bylo provedeno hodnocení bezpečnosti uživatele. Všeobecně bylo rozhodnuto, že xylazin hydrochlorid je středně dráždivý pro lidskou kůži po dlouhodobé expozici, i když zprávy o podráždění pokožky nebyly dostupné, ani nebyly u xylazinu k dispozici zprávy o senzibilizaci. Byl přijat závěr, že systémové účinky po dermální expozici nelze vyloučit. Navrhovaný text byl odsouhlasen všemi dotčenými členskými státy a žadatelem.

V souhrnné zprávě o maximálních reziduálních limitech pro xylazin a romifidin se uvádí, že tyto látky nebyly testovány s ohledem na možný senzibilizační potenciál u kůže. Souhrnná zpráva o maximálních reziduálních limitech pro detomidin tuto záležitost nezmiňuje. V souhrnu údajů o přípravku pro humánní léčivý přípravek Catapresan, který obsahuje agonistu alfa2-adrenoreceptorů clonidin (injekční forma a tablety), jsou uvedeny kožní nežádoucí účinky po neznámé formě expozice zahrnující kožní vyrážku, kopřivku, svědění a ztrátu vlasů s incidencí u pacientů 1/100 – 1/10 000.

CVMP hodnotil informace poskytnuté jedním z držitelů rozhodnutí o registraci týkající se vlastností přípravku ve vztahu k senzibilizaci a kontaktní dermatitidě. Takovéto účinky nebyly nikdy po použití přípravku (detomidin) hlášeny. S ohledem na informace o kontaktní hypersenzitivitě na detomidin a na výsledky 10 studií po subkutánní, intramuskulární nebo intravenózní expozici, dospěl držitel rozhodnutí o registraci k závěru, že riziko senzibilizace a kontaktní dermatitidy je minimální.

CVMP dále zvažoval údaje poskytnuté jiným držitelem rozhodnutí o registraci týkající se tří přípravků.

Po zvážení všech dostupných údajů CVMP rozhodl, že navrhovaná preventivní opatření týkající se kontaktu s pokožkou lze považovat za přiměřená. Vzhledem k nedostatku údajů týkajících se studií nežádoucích účinků u člověka nepodpořil CVMP doporučení ohledně doplnění informací o podráždění, senzibilizaci, kontaktní dermatitidě a systémových účincích po styku s pokožkou. Článek 78 směrnice 2001/82/ES se dále vztahuje na doplnění preventivních opatření v rámci tohoto řízení .

Doporučení nosit rukavice při zacházení s takovým přípravkem u veterinárních lékařů bylo shledáno nepraktickým. Jako racionální a vhodné opatření bylo doporučeno okamžitě omýt zasaženou kůži. S ohledem na neexistenci studií dlouhodobé expozice u člověka je doporučeno odstranit kontaminovaný oděv v případě jeho zasažení přípravkem.

Lze shrnout, že CVMP souhlasil s následujícími doporučeními:

Vyhnete se styku s pokožkou, očima nebo sliznicí.

Okamžitě po expozici omyjte zasaženou kůži velkým množstvím vody.

Odstraňte kontaminované oblečení, které je v přímém kontaktu s pokožkou.

2.3 Styk s očima

V hlášených nežádoucích účincích u člověka nebyly k dispozici žádné informace o expozici očí (Hoyer, M. J., 2006).

CVMP hodnotil veřejně dostupné údaje o systémové toxicitě po expozici očí xylazin hydrochloridu u člověka, o korneální toxicitě xylazinu a klonidinu v kombinaci s ketaminem u krys a o akutní reverzibilní kataraktě indukované xylazinem a ketamin – xylazinovou anestézií u krys a myši.

U člověka bylo hlášeno systémové vstřebávání xylazinu po expozici očí při jejich zasažení xylazinem. Nálezy byly považovány za relevantní pro běžnější případy expozice, k nimž dochází v situaci, kdy může lék náhodně vniknout do očí, např. pokud se stříkačka odpojí od jehly.

Je obtížné zhodnotit, zda jsou výsledky korneálních účinků xylazinu ve studiích na myších a krysách pro relevantní pro člověka. Nálezy byly nicméně považovány za dostačující k tomu, aby podpořily nutnost varování proti expozici očí a doporučení, jak reagovat v případě náhodné expozice očí.

Po zvážení údajů a komentářů od držitelů rozhodnutí o registraci souhlasil CVMP s následujícími doporučeními:

V případě náhodného vniknutí přípravku do oka opláchněte oko velkým množstvím čisté vody. Pokud příznaky přetrvávají, vyhledejte pomoc lékaře.

2.4 Rizika pro těhotné ženy

V hlášených nežádoucích účincích u člověka nebyly k dispozici žádné informace o rizicích pro těhotné ženy (Hoyer, M. J., 2006).

CVMP vyhodnotil publikované údaje o účincích xylazin hydrochloridu na nitroděložní tlak u krav, oxytocinový účinek xylazinu na psí dělohu, účinky detomidinu, romifidinu a xylazinu na nitroděložní tlak a sedaci u koní a účinky xylazinu na nitroděložní tlak, krevní průtok dělohou, kardiovaskulární a plicní funkce u samice a plodu u březích koz.

Účinek xylazinu na dělohu podobný účinku oxytocinu je dobře znám. Tento účinek je zohledněn v Souhrnu údajů o přípravku pro Sedaxylan jako varování proti použití u zvířat v pozdní březosti, zejména u krav a koček. Souhrn údajů o přípravku pro Sedaxylan dále udává, že nebyly prokázány žádné teratogenní nebo fetotoxické účinky.

S ohledem na souhrnnou zprávu o maximálních reziduálních limitech pro detomidin se zdály účinky detomidinu na těhotné krávy menší než ty, které byly popsány pro xylazin, avšak u koní léčených 20 µg/kg dvakrát týdně se u 4 z 10 březostí objevily různé abnormality s nejasným významem. V souhrnné zprávě o maximálních reziduálních limitech pro detomidin byly popsány dvě perorální teratologické studie (na krysách a na králících). Ve studii u králíků nebyl detomidin teratogenní ani fetotoxický do dávky 2 mg/kg dvakrát týdně. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) byla 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den na základě toxicity u samice. Ve studii u krys byla hladina bez pozorovaného účinku 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti/den určena na základě toxicity u plodu a samice a teratogenitě. Obě tyto dávkové hladiny jsou nad hladinou bez pozorovaného účinku pro akutní farmakologické účinky.

V souhrnu údajů o přípravku pro léčivý přípravek Catapresin se uvádí, že léčivá látka prochází placentární bariérou. Precedex je produkt obsahující dexmedetomidin, účinný enantiomer medetomidinu, který je schválený pro humánní použití ve Spojených státech amerických. Byly zváženy informace na obalu pro Precedex, schváleném United States New Drug Application (NDA), které udávají, že dexmedetomidin by se měl používat v průběhu těhotenství pouze pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. Nebyly provedeny žádné adekvátní a dostatečně kontrolované studie u těhotných žen. Bezpečnost přípravku Precedex při porodu nebyla studována. Teratogenní účinky však nebyly pozorovány po podání dexmedetomidinu při subkutánních dávkách do 200 µg/kg u krys od 5. dne do 16. dne gestace a při intravenózních dávkách do 96 µg/kg u králíků od 6. dne do 18. dne gestace. Fetální toxicita doložená zvýšenými postimplantačními ztrátami a sníženým přežitím vrhu však byla pozorována u krys při subkutánní dávce 200 µg/kg. V další reprodukční studii, při podání dexmedetomidinu gravidním krysám od 16. dne gestace do kojení subkutánně, způsobil přípravek sníženou hmotnost vrhu při 8 a 32 µg/kg a také fetální a embryonální toxicitu u druhé generace potomků při dávce 32 µg/kg. Dále se uvádí, že není známo, zda je Precedex vylučován do lidského mléka.

Po zvážení dostupných údajů CVMP doporučil následující preventivní opatření:

Pokud s přípravkem zacházejí těhotné ženy, je třeba dodržovat zvláštní opatření, aby nedošlo k sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem, neboť by mohlo po náhodné systémové expozici dojít ke kontrakci dělohy a poklesu krevního tlaku u plodu.

2.5 Doporučení pro lékaře

CVMP rozhodl, že navrhované doporučení pro lékaře uvádí seznam nejčastějších farmakologických účinků agonistů alfa2-adrenoreceptorů, jak je možné zjistit také ze souhrnné zprávy o maximálních reziduálních limitech uvedené v části 2.1.

Byly hlášeny komorové arytmie, pravděpodobně po náhodném sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem, avšak tyto nebyly uvedeny v publikované zprávě o nežádoucích účincích u člověka (Hoyer, M. J., 2006). Uvedená zpráva byla jednoznačně považována za dostatečné preventivní opatření platné pro všechny agonisty alfa2-adrenoreceptorů; nesouvisela tedy s jedním specifickým přípravkem nebo látkou. Tato forma upozornění lékařům je považována za přiměřenou.

Byla zohledněna skutečnost, že se termín "toxicita" vztahuje na předávkování; vzhledem k tomu, že k takovýmto případům nebude docházet pokaždé, byla proto schválena úprava znění textu.

CVMP dále zvažoval doporučení zahrnout vhodné antidotum (atipamezol), které ale není schváleno pro použití u člověka. Tato léčba by tedy byla pouze experimentální, proto CVMP rozhodl, že by se příznaky měly léčit symptomaticky.

Po zvážení celé záležitosti rozhodl CVMP o následujících doporučeních:

<Látka> je agonista alfa2-adrenoreceptorů. Příznaky po vstřebání mohou zahrnovat klinické účinky zahrnující na dávce závislou sedaci, depresi dýchání, bradykardii, hypotenzi, suchost úst a hyperglykémii. Také byly hlášeny komorové arytmie.

Respirační a hemodynamické příznaky by měly být léčeny symptomaticky.

3. Závěry

CVMP po zvážení dostupných údajů o těchto přípravcích, zvážení rizik pro lidské zdraví a posouzení informací o nežádoucích účincích u člověka dospěl k závěru, že v dokumentaci k daným přípravkům je třeba v přiměřeném časovém rámci zohlednit následující informace :

1. V případě náhodného požití nebo sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci lékaři. NEŘÍDTE VOZIDLO, neboť by mohlo dojít k útlumu a změnám v krevním tlaku.
2. Vyhnete se styku s pokožkou, očima nebo sliznicí.
3. Okamžitě po expozici omyjte zasaženou kůži velkým množstvím vody.
4. Odstraňte kontaminované oděvy, které je v přímém styku s pokožkou.
5. V případě náhodného vniknutí přípravku do oka opláchněte oko velkým množstvím čisté vody. Pokud příznaky přetrvávají, vyhledejte pomoc lékaře.
6. Pokud s přípravkem zacházejí těhotné ženy, je třeba dodržovat zvláštní opatření, aby nedošlo k sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem, protože by mohlo po náhodné systémové expozici dojít ke kontrakci dělohy a poklesu krevního tlaku u plodu.
7. Rada pro lékaře:
<Látka> je agonista alfa2-adrenoreceptorů. Příznaky po vstřebání mohou zahrnovat klinické účinky zahrnující na dávce závislou sedaci, depresi dýchání, bradykardii, hypotenzi, suchost úst a hyperglykémii. Také byly hlášeny komorové arytmie. Respirační a hemodynamické příznaky by měly být léčeny symptomaticky

CVMP rozhodl, že doporučená obecná preventivní opatření jsou konečným doporučením v reakci na notifikace obdržené z Nizozemí. Na závěr by pak tato preventivní opatření měla být zohledněna v dokumentaci daného veterinárního léčivého přípravku, který obsahuje agonisty alfa2-adrenoreceptorů.

CVMP dále doporučuje zahrnout dohodnutá prohlášení o preventivních opatřeních pro agonisty alfa2-adrenoreceptorů v relevantních doporučeních v souhrnu údajů o přípravku, která mají být implementována v souladu s národním regulačním rámcem.

CVMP rovněž rozhodl, že se tato vědecká doporučení týkající se preventivních opatření vztahují také na další injekční přípravky obsahující agonisty alfa2-adrenoreceptorů.

Po konečném zvážení naléhavosti záležitosti CVMP rozhodl, že vzhledem k tomu, že přípravky obsahující agonisty alfa2-adrenoreceptorů jsou na trhu dlouhou dobu, urgentní opatření nejsou považována za přiměřená, ačkoliv jsou jednoznačně potřebná.