

BILAG I

**LAND, LÆGEMIDLETS SÆRNAVN, AKTIVT STOF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER,
INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN BERØRT AF
PROCEDUREN**

Land	Lægemidlets særnavn	Aktivt stof	Markedsføringstilladelsens nummer	Indehaver af markedsføringstilladelse
AT	Rompun	Xylazin	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xylazin	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co., Galway, IRLAND
AT	Domosedan	Detomidin	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postboks 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLANDENE
AT	Domitor	Medetomidin	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postboks 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLANDENE
BE	Rompun 2%	Xylazin hydrochlorid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruxelles, BELGIEN
BE	Rompun Droge Stof	Xylazin hydrochlorid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruxelles, BELGIEN
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidin hydrochlorid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIEN
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidin hydrochlorid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIEN
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidin hydrochlorid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles, BELGIEN
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, BELGIEN
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Xylazin hydrochlorid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Postboks 78, 3440 AB Woerden, NEDERLANDENE
CZ	Sedivet 1 %	Romifidin hydrochlorid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, TYSKLAND
CZ	Domosedan inj.	Detomidin hydrochlorid	96/730/96-C	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIEN
DE	Sedivet	Romifidin hydrochlorid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica, GmbH Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
DE	Rompun TS	Xylazin hydrochlorid	6293723.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, TYSKLAND
DE	Rompun 2%	Xylazin hydrochlorid	6293841.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, TYSKLAND
DE	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe, TYSKLAND

Land	Lægemidlets særnavn	Aktivt stof	Markedsføringstilladelsens nummer	Indehaver af markedsføringstilladelse
DE	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe, TYSKLAND
DE	Xylazin 2%	Xylazin hydrochlorid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf, TYSKLAND
DK	Sedivet Vet.	Romifidin	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
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, SPANIEN
ES	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIEN
ES	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIEN
FI	Rompun vet	Xylazin hydrochlorid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, TYSKLAND
FI	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	8546	Orion oyj, Postboks 65, 02201 Espoo, FINLAND
FI	Domitor vet	Medetomidin hydrochlorid	9501	Orion oyj, Postboks 65, 02201 Espoo, FINLAND
FR	Rompun 2%	Xylazin chlorhydrat	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xylazin chlorhydrat	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidin chlorhydrat	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidin chlorhydrat	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Medetomidin chlorhydrat	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 SYNVET
GR	Sedivet	Romifidin	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., TYSKLAND
HU	Rompun	Xylazin	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, UNGARN
HU	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGARN

Land	Lægemidlets særnavn	Aktivt stof	Markedsføringstilladelsens nummer	Indehaver af markedsføringstilladelse
HU	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGARN
HU	Primazin 2 % injection	Xylazin	743/1997.	Alfasan International B.V. 3449 JA Woerden, NEDERLANDENE
IE	Sedivet	Romifidin	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, DET FORENEDE KONGERIGE
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xylazin	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLAND
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazin	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea, Co. Galway, IRLAND
IE	Domosedan Injection	Detomidin hydrochlorid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLAND
IE	Domitor Injection	Medetomidin hydrochlorid	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLAND
IS	Domosedan, vet.	Detomidin	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, FUB-0220 Espoo, FINLAND
IS	Chanazine 2%, vet.	Xylazin	96/025/00-C	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, TYSKLAND
IT	Sedivet	Romifidin	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello (FI), ITALIEN
IT	Rompun	Xylazin	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIEN
IT	Rompun 2%	Xylazin	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIEN
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, Postboks 78, 3440 AB Woerden, NEDERLANDENE
LV	Domitor	Medetomidin	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9, Postboks 78, 3440 AB Woerden, NEDERLANDENE
NL	Sedivet	Romifidin	7232	Boehringer Ingelheim, Postboks 8037, 1802 KA Alkmaar, NEDERLANDENE

Land	Lægemidlets særnavn	Aktivt stof	Markedsføringstilladelsens nummer	Indehaver af markedsføringstilladelse
NL	Xylalin	Xylazin	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NEDERLANDENE
NL	Rompun droog	Xylazin	5407	Bayer BV Animal Health, Postboks 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLANDENE
NL	Rompun	Xylazin	5409	Bayer BV Animal Health, Postboks 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLANDENE
NL	Xylazine 5+mg	Xylazin	7695	Dopharma Research BV, Postboks 205, 4940 AE Raamsdonksveer, NEDERLANDENE
NL	Aescoket Plus	Xylazin, ketamin, atropin	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, NEDERLANDENE
NL	Sedazine 20 Inj.	Xylazin	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, NEDERLANDENE
NL	Rompun 2 % Injectievloeistof	Xylazin	8210	Bayer BV Animal Health, Postboks 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLANDENE
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xylazin	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NEDERLANDENE
NL	Xylazine 20 Inj.	Xylazin	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, NEDERLANDENE
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xylazin	10253	Alfasan Nederland BV, Postboks 78, 3440 AB Woerden, NEDERLANDENE
NL	Chanazine 2%	Chanazine 2%	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co., Galway, IRLAND
NL	Domosedan	Domosedan	2973	Pfizer Animal Health BV, Postboks 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLANDENE
NL	Domosedan	Detomidin	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLANDENE
NL	Domosedan	Detomidin	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLANDENE
NL	Domosedan	Detomidin	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLANDENE
NL	Domosedan	Detomidin	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLANDENE
NL	Domosedan	Detomidin	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLANDENE
NL	Domitor	Medetomidin	7823	Pfizer Animal Health BV, Postboks 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLANDENE

Land	Lægemidlets særnavn	Aktivt stof	Markedsføringstilladelsens nummer	Indehaver af markedsføringstilladelse
NL	Domitor	Medetomidin	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLANDENE
NO	Sedivet vet	Romifidin	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, TYSKLAND
NO	Rompun vet	Xylazin	0000/05588	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, TYSKLAND
PL	Sedivet 1 %	Romifidin	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica, GmbH Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
PL	Domosedan	Detomidin hydrochlorid	P3-0505/98	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Postboks 65, Turku, FIN-0101, FINLAND
PL	Domitor	Medetomidin hydrochlorid	P2-0118/95	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Postboks 65, Turku, FIN-0101, FINLAND
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidin	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANKRIG
PT	Domitor	Medetomidin	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidin	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2%	Xylazin	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Agualva-Cacém 2735-340 Agualva, Cacém, Lisabon, PORTUGAL
PT	Rompun	Xylazin	4770	Bayer Portugal, S.A, Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2% xylazine	Xylazin	161895/3 af 6.12.2002 (udløbet)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449 – Ja Woerden, NEDERLANDENE
RO	Domosedan	Detomidin	221972/2 af 23.01.2004 (gyldig til 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIEN (Variation IA,1 – afventer Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, UK)
RO	Domitor	Medetomidin	221972/3 af 23.01.2004 (gyldig til 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIEN (Variation IA,1 – afventer Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, UK)

Land	Lægemidlets særnavn	Aktivt stof	Markedsføringstilladelsens nummer	Indehaver af markedsføringstilladelse
SE	Sedivet vet.	Romifidin hydrochlorid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica, GmbH Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
SE	Rompun vet.	Xylazin hydrochlorid	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidin hydrochlorid	10243	Orion Corporation, Postboks 65, 02101 Esbo, FINLAND
SE	Domitor vet.	Medetomidin hydrochlorid	10574	Orion Corporation, Postboks 65, 02101 Esbo, FINLAND
SK	Chanazine 2%	Xylazin	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co., Galway, IRLAND
SL	Chanazine 2%	Xylazin	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIEN
SL	Domitor	Medetomidin	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIEN
SL	Domosedan	Detomidin	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIEN
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidin	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Bracknell Berkshire RG12 8YS, IRLAND
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hydrochlorid	03649/4000	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Postboks 65, Turku, FIN-20101, FINLAND
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hydrochlorid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, STORBRITANNIEN
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hydrochlorid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, STORBRITANNIEN
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidin hydrochlorid	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Postboks 65, Turku, FIN-20101, FINLAND
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidin hydrochlorid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, STORBRITANNIEN
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazin	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, STORBRITANNIEN
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazin	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, STORBRITANNIEN

Land	Lægemidlets særnavn	Aktivt stof	Markedsføringstilladelsens nummer	Indehaver af markedsføringstilladelse
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xylazin	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, STORBRITANNIEN

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Lægemidlerne i bilag I er godkendt i forskellige medlemslande til brug via parenteral indgivelsesvej og indeholder alfa2-adrenoreceptor agonisterne romifidin, xylazin, detomidin, medetomidin.

Lægemidlerne anvendes til sedation eller som analgesika til forskellige arter. De fleste af lægemidlerne leveres som injektionsvæske, opløsning, og enkelte leveres i pulverform til opløsning i vand til injektion.

Den kompetente offentlige myndighed for veterinærmedicinske lægemidler i Nederlandene, *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Medicines Evaluation Board) *Bureau Diergeneesmiddelen*, underrettede den 21. august 2006 i henhold til artikel 78, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, senere ændret ved direktiv 2004/28/EF, EMEA om, at den havde til hensigt at ændre 21 markedsføringstilladelser. Disse tilladelser gælder for veterinærmedicinske lægemidler, der indeholder en alfa2-adrenoreceptor agonist (romifidin, xylazin, detomidin eller medetomidin) som aktivt stof, og som er godkendt til brug via parenteral indgivelsesvej (injektion). Formålet med ændringerne var at føje et sæt nye forebyggende foranstaltninger vedrørende brugersikkerhed og oplysninger om bivirkninger hos mennesker til produktokumentationen.

De oplysninger vedrørende lægemiddelovervågning, som den nederlandske myndighed evaluerede, og som resulterede i, at denne myndighed ønskede at ændre tilladelserne, er en ifølge de offentliggjorte oplysninger formodet bivirkning hos en person, der meldte om effekter i hjerte-/karsystemet og centralnervesystemet over en periode på tre dage efter ved et uheld at have injiceret sig selv med Sedivet (reference: 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 for veterinærlægemidler – sag nr. NLBBD 1368).

Ud fra den indberetning, som den kompetente nederlandske myndighed har foretaget, kunne Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) foreslå følgende forebyggende foranstaltninger:

Forebyggende foranstaltninger:

1. I tilfælde af oral indtagelse eller selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen skal vises til lægen; men UNDLAD AT KØRE, da der kan optræde sedation og ændring af blodtryk.
2. Undgå hudkontakt og brug uigennemtrængelige handsker ved håndtering af lægemidlet.
3. Vask straks hud, der udsættes for stoffet, med rigeligt vand.
4. Hvis lægemidlet ved et uheld kommer i kontakt med øjnene, skal øjnene omgående skylles med rigelige mængder ferskvand. Hvis irritationen fortsætter, konsulteres en læge.
5. Tag forurenede tøj af.
6. Gravide må ikke håndtere produktet.
7. RÅD TIL LÆGER: Stoffet er en alfa2-adrenoreceptor agonist, der kan være så giftigt, at det medfører kliniske virkninger, herunder sedation, svækket åndedræt og koma, bradykardi samt hypotension og hyperglykæmi. Der er også indberettet ventrikulær arytmi. Behandlingen skal understøttes med passende intensiv behandling.

Udvalget vurderede desuden også følgende oplysninger om bivirkninger hos mennesker:

- Irritation, overfølsomhed, kontaktdermatitis og systemiske virkninger kan ikke udelukkes efter hudkontakt.

Udvalget indledte på sit møde den 12.-14. september 2006 en evalueringsprocedure vedrørende sagen i henhold til artikel 78, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF for disse lægemidler. Udvalget vedtog den 14. september 2006 at meddele de foreslåede forebyggende foranstaltninger og oplysningerne om bivirkningerne hos mennesker til de pågældende indehavere af markedsføringstilladelser. Indehaverne af markedsføringstilladelserne blev bedt om at fremsætte bemærkninger og redegøre for eventuelle modforslag senest den 16. oktober 2006.

De evaluerede oplysninger i forbindelse med lægemiddelovervågningen omfattede den ifølge de offentliggjorte oplysninger formodede bivirkning hos en person, som meldte om effekter i hjerte-/karsystemet og centralnervesystemet (Hoyer, M.J., 2006). Derudover blev eventuelle særskilte oplysninger, der var indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse, evalueret til støtte for de lægemidler, der blev undersøgt i de pågældende undersøgelser. Desuden blev resultaterne af en europæisk undersøgelse af alfa2-adrenoreceptor agonister taget i betragtning.

Udvalget tog også øvrige offentligt tilgængelige oplysninger i betragtning ved den faglige evaluering.

Den 3. juni 2008 anmodede Europa-Kommissionen udvalget om at komplettere proceduren og vurdere alle markedsføringstilladelser for de 21 lægemidler, der forelå indberetninger om i EU.

Efter denne anmodning genoptog CVMP på sit møde den 15.-17. juli 2008 evalueringsproceduren vedrørende de lægemidler, der var angivet af medlemsstaterne. Indehaverne af markedsføringstilladelse blev anmodet om at kommentere og indsende eventuelle modforslag senest den 16. september 2008. Der blev ikke indsendt væsentlige nye oplysninger.

Udvalget vedtog derfor på sit plenarmøde den 16. juli 2008 at afslutte proceduren i henhold til artikel 78 i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer, for alle markedsføringstilladelser i Den Europæiske Union for de 21 lægemidler indeholdende alfa2-adrenoreceptor agonister, der oprindeligt var blevet indberettet, og revidere den oprindelige foregående udtalelse i henhold hertil.

En revideret liste over spørgsmål til de pågældende indehavere af markedsføringstilladelser blev vedtaget den 16. juli 2008.

2. Drøftelse

De foreslåede forebyggende foranstaltninger vedrører forskellige spørgsmål om brugersikkerhed. I forhold til brugeren drejer det sig om virkninger såsom systemisk sedation og hypotension, hudkontakt, øjenkontakt og risikoen for gravide. Rådene til læger opremser mulige kliniske virkninger og foreslået behandling.

I den gensidige anerkendelsesprocedure for et andet lægemiddel, Sedaxylan - indeholdende en alfa2-adrenoreceptor agonist, blev der gennemført en brugersikkerhedsevaluering. Dette medførte en række forebyggende foranstaltninger, som samtlige berørte medlemsstater og ansøgeren på det pågældende tidspunkt vedtog.

Disse forebyggende foranstaltninger fungerede derefter som grundlag for de forslag, som den nederlandske kompetente offentlige myndighed fremlagde til denne procedure i henhold til artikel 78 i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer.

Nedenfor evalueres hver enkelt af de foreslåede forebyggende foranstaltninger og oplysninger om bivirkninger hos mennesker særskilt.

2.1 Systemisk indvirkning på sedation og hypotension

Selvom den nøjagtige utilsigtede indsprøjtede dosis i forhold til den indberettede bivirkning hos mennesker (Hoyer, M.J., 2006) ikke var kendt, blev det konkluderet, at de observerede kliniske virkninger (*som på dag 1 var bevidsthedstab (midlertidigt), hallucinationer, lav hjertefrekvens og lavt blodtryk, vasokonstriktion og vasodilatation, og på dag 2 søvnighed, svag hovedpine, hukommelsestab og træthed*) kan skyldes lægemidlet (Sedivet). Den maksimale dosis blev vurderet til at være 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidin). Der forelå ingen indberetninger om oral indtagelse.

Udvalget vurderede desuden også de sammenfattende rapporter om maksimalgrænseværdier (MRL) for xylazin, detomidin og romifidin. Eftersom der hos mennesker kan forekomme systemiske virkninger ved ret lave doser af romifidin (0,2 mg/person), konkluderede CVMP, at de virkninger, der blev oplevet af en person, som ved et uheld indsprøjtede maksimalt 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidin), kunne relateres til det aktive stof i lægemidlet. Xylazin gav anledning til sedation, muskelafslapning og analgesi efter en enkelt intravenøs dosis på 0,27 eller 0,68 mg/kg kropsvægt eller efter en enkelt oral dosis på 0,54 mg/kg kropsvægt. Ved en intravenøs dosis på 0,67 µg/kg kropsvægt medførte medetomidin, der strukturelt er relateret til detomidin, hypotension og sedation af otte timers varighed, hvilket også er anført i de sammenfattende rapporter om maksimalgrænseværdier for detomidin.

Udvalget vurderede, at ekstrapoleringen af de foreslåede advarsler i forhold til øvrige alfa2-adrenoreceptor agonister var berettiget, eftersom alle disse stoffer har samme farmakologiske virkemåde, og eftersom flere af stofferne har medført tilsvarende virkninger hos mennesker.

De foreslåede forebyggende foranstaltninger blev anset for at være relevante og rimelige, eftersom de relaterer sig til de kliniske virkninger, som vil kunne forventes afhængigt af den injicerede eller indtagne mængde, og fordi den understreger en af de mange farer, som en dyrlæge står over for efter selvinjektion eller indtagelse af et sådant produkt, dvs. en sederende virkning i kombination med bilkørsel.

Udvalget vedtog derfor følgende anbefaling:

I tilfælde af oral indtagelse eller selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen skal vises til lægen; men UNDLAD AT KØRE, da der kan optræde sedation og ændring af blodtryk.

2.2 Hudkontakt

Der forelå ingen oplysninger om hudeksponering i de indberettede bivirkninger hos mennesker (Hoyer, M.J., 2006).

I den gensidige anerkendelsesprocedure for et andet produkt, Sedaxylan, blev der gennemført en brugersikkerhedsevaluering. Det blev generelt konkluderet, at xylazin hydrochlorid giver moderat hudirritation hos mennesker efter længerevarende eksponering, selvom der dog ikke var nogen indberetninger om hudirritation til rådighed eller indberetninger om overfølsomhed over for xylazin. Det blev konkluderet, at det ikke kan udelukkes, at der kan være systemiske virkninger efter hudkontakt. Dette medførte den foreslåede formulering, som samtlige berørte medlemsstater og ansøgeren på det pågældende tidspunkt vedtog.

Der står i de sammenfattende rapporter om maksimalgrænseværdier for xylazin og romifidin, at disse forbindelser ikke er testet for risikoen for hudoverfølsomhed. Rapporten om maksimalgrænseværdien for detomidin nævner ikke dette. I produktresuméet (SPC) for et humanmedicinsk lægemiddel, Catapresan, indeholdende alfa2-adrenoreceptor agonisten klonidin (til injektion og i tabletform), blev følgende bivirkninger nævnt for huden efter ukendt eksponeringsmåde: hududslæt, urticaria, pruritus samt hårtab i forholdet 1/100 – 1/10000.

Udvalget behandlede også de oplysninger, som en af indehaverne af markedsføringstilladelsen anførte om produktresuméet i relation til overfølsomhed og kontaktdermatitis. Der havde aldrig været indberettet sådanne virkninger efter anvendelse af lægemidlet (detomidin). Under henvisning til oplysninger om hypersensitivitet ved kontakt med detomidin og 10 undersøgelser efter subkutan, intramuskulær eller intravenøs eksponering konkluderede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at risikoen for overfølsomhed og kontaktdermatitis er minimal.

Udvalget behandlede desuden allerede eksisterende oplysninger, som en anden indehaver af en markedsføringstilladelse fremlagde om tre af lægemidlerne.

Efter at have behandlet alle foreliggende oplysninger konkluderede CVMP, at de foreslåede forebyggende foranstaltninger vedrørende hudkontakt forekommer hensigtsmæssige. Da der ikke foreligger tilstrækkelige oplysninger om undersøgelser af bivirkninger hos mennesker, støttede udvalget ikke, at man anbefalede at tilføje yderligere oplysninger om irritation, overfølsomhed, kontaktdermatitis og systemiske virkninger efter hudkontakt. Artikel 78 i direktiv 2001/82/EF finder endvidere kun anvendelse på tilføjelser af forebyggende foranstaltninger i henhold til denne procedure.

Anbefalingen om at bruge handsker ved håndtering af et sådant lægemiddel blev anset for at være upraktisk for dyrlæger. Anbefalingen om straks at vaske eksponeret hud blev dog vurderet som et fornuftigt tiltag og en passende foranstaltning ligesom rådet om at fjerne kontamineret tøj, eftersom der ikke foreligger undersøgelser af længerevarende eksponering af mennesker.

Udvalget vedtog således følgende anbefalinger:

Undgå kontakt med hud, øjne eller slimhinder.

Vask straks hud, der udsættes for stoffet, med rigeligt vand.

Fjern kontamineret tøj, der er i direkte berøring med huden.

2.3 Øjenkontakt

Der forelå ingen oplysninger om øjeneksponering i de indberettede bivirkninger hos mennesker (Hoyer, M.J., 2006).

Udvalget vurderede de offentligt tilgængelige oplysninger om systemisk toksicitet efter øjeneksponering med xylazin hydrochlorid for mennesker, toksicitet i hornhinden som følge af xylazin og klonidin i kombination med ketamin hos rotter samt akut reversibel katarakt som følge af xylazin og ketamin-xylazin anæstesi hos rotter og mus.

Systemisk absorption af xylazin blev indberettet for mennesker efter øjeneksponering ved at væde øjnene med xylazin. Resultaterne blev anset for relevante for den mere almindelige eksponering, der forekommer, når medicin ved et uheld sprøjtes ind i øjnene, f.eks. når en sprøjte løsnes fra nålen.

Det blev anset for vanskeligt at vurdere, om resultaterne af virkningerne af xylazin på hornhinden i undersøgelser af mus og rotter er relevante for mennesker. Resultaterne blev dog anset for at være tilstrækkelige til at støtte en advarsel mod øjeneksponering og give råd om, hvad der skal gøres i tilfælde af øjeneksponering ved et uheld.

På grundlag af de indsendte oplysninger og bemærkningerne fra indehaverne af markedsføringstilladelseerne vedtog udvalget følgende anbefaling:

Kommer lægemidlet ved et uheld i kontakt med øjnene, skylles øjnene omgående med rigelige mængder ferskvand. Hvis der forekommer symptomer, konsulteres en læge.

2.4 Risici for gravide kvinder

Der forelå ingen oplysninger om risici for gravide kvinder i forbindelse med de indberettede bivirkninger hos mennesker (Hoyer, M.J., 2006).

Udvalget vurderede de offentliggjorte oplysninger om virkningerne af xylazin hydrochlorid på det intrauterine tryk hos køer, den oxytociske virkning af xylazin på uterus hos hunde, virkninger af detomidin, romifin og xylazin på det intrauterine tryk og sedation af heste og virkningerne af xylazin på det intrauterine tryk, blodgennemstrømningen i uterus og den kardiovaskulære og pulmonære funktion på mor og foster hos drægtige geder.

En oxytocinlignende virkning af xylazin på uterus er velkendt. Virkningen afspejles i produktresuméet for Sedaxylan som en advarsel mod at bruge det til dyr sent i drægtighedsperioden, især køer og katte. Derudover fremgik det af produktresuméet for Sedaxylan, at der ikke er påvist nogen teratogene eller foetotoksiske virkninger.

Under henvisning til resuméet om maksimalgrænseværdien for detomidin forekom virkningerne af detomidin på drægtige køer mindre end dem, der blev beskrevet for xylazin; men for heste, der blev behandlet med 20 µg/kg kropsvægt, viste 4 ud af 10 drægtige dyr forskellige abnormaliteter af uklar signifikans. I resuméet om maksimalgrænseværdien for detomidin blev der berettet om to orale undersøgelser af teratologien (rotter og kaniner). I kaninundersøgelsen var detomidin ikke-teratogent og ikke-foetotoksisk ved op til 2 mg/kg kropsvægt. Dosen, som medførte dødelighed, var 0,5 mg/kg kropsvægt baseret på maternel toksicitet. I rotteundersøgelsen var den dosis, som medførte dødelighed, 0,1 mg/kg kropsvægt baseret på føtal og maternel toksicitet og teratogenicitet. Begge disse dosisniveauer lå over den dødelige dosis for akutte farmakologiske virkninger.

Af produktresuméet for lægemidlet Catapresin fremgik det, at det aktive stof passerer gennem blodplacentabarrieren. Precedex er et lægemiddel, som indeholder dexmedetomidin, den aktive enantiomer af medetomidin, der er godkendt til humanmedicinsk brug i USA. Oplysningerne på den amerikanske NDA (New Drug Application) for Precedex blev vurderet. Heraf fremgår det, at dexmedetomidin kun må bruges af gravide, hvis de fordele, der kan være, opvejer risikoen for fostret. Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af gravide kvinder. Sikkerheden ved Precedex under fødselsveer og fødsel er ikke undersøgt. Der blev dog ikke observeret teratogene virkninger efter indgivning af dexmedetomidin i subkutane doser på op til 200 µg/kg for rotter fra dag 5 til dag 16 af graviditeten og i intravenøse doser på op til 96 µg/kg for kaniner fra dag 6 til dag 18 af graviditeten. Der blev dog observeret føtal toksicitet i form af forøget postimplantationstab og reduceret antal levende afkom hos rotter ved subkutane doser på op til 200 µg/kg. I en anden reproduktionsundersøgelse, hvor dexmedetomidin blev indgivet subkutant til gravide rotter fra dag 16 af graviditeten til og med diegivning, medførte dette lavere fødselsvægt ved 8 og 32 µg/kg samt føtal og embryocidal toksicitet i andengenerationsafkom ved en dosis på 32 µg/kg. Det fremgår desuden, at det ikke vides, om Precedex udskilles i human modermælk.

På grundlag af de foreliggende oplysninger blev udvalget enigt om relevansen af denne foranstaltning og fremsatte denne anbefaling:

Hvis gravide kvinder skal håndtere lægemidlet, skal der udvises særlig forsigtighed, så der undgås selvinjektion, eftersom der kan forekomme sammentrækninger af uterus og nedsat blodtryk hos fostret efter utilsigtet systemisk eksponering.

2.5 Råd til læger

Udvalget var af den opfattelse, at de foreslåede råd til læger omfattede de mest almindelige farmakologiske virkninger af alfa2-adrenoreceptor agonister, som også kunne uddrages af rapporterne om maksimalgrænseværdier anført i afsnit 2.1.

Der angives at foreligge indberetninger om ventrikulær arytmi, formentlig efter selvinjektion ved et uheld, men dette var ikke med i den offentliggjorte rapport om bivirkninger hos mennesker (Hoyer, M.J., 2006). Sætningen blev tydeligvis anset for en foranstaltning, der vedrørte alle alfa2-adrenoreceptor agonister, og var som sådan ikke relateret til et konkret lægemiddel eller stof. Det vurderes at være den rigtige måde at udtrykke et sådant råd til læger på.

Det blev vurderet, at termen toksicitet indebærer en overdosis, og eftersom dette ikke altid vil være tilfældet, enedes man om en let ændring.

Udvalget vurderede desuden også en anbefaling om at medtage en foreslået modgift (atipamezol), der ikke er godkendt til brug hos mennesker, og eftersom udvalget ikke ønskede at anbefale en behandling, der kun bruges eksperimentelt, konkluderede det, at symptomerne skal behandles symptomatisk.

Efter at have overvejet spørgsmålet vedtog udvalget følgende anbefalinger:

Stoffet er en alfa2-adrenoreceptor agonist, hvor symptomer efter absorbering kan omfatte kliniske virkninger, herunder dosisrelateret sedation, svækket åndedræt og koma, bradykardi, hypotension, mundtørhed og hyperglykæmi. Der er også indberettet ventrikulær arytmi.

Respiratoriske og hæmodynamiske symptomer skal behandles symptomatisk.

3. Konklusioner

Efter at have overvejet helbredsrisici for mennesker, de foreslåede forebyggende foranstaltninger og oplysningerne om bivirkninger hos mennesker i lyset af de foreliggende oplysninger konkluderede Udvalget for Veterinærlægemidler, at følgende oplysninger skal afspejles i produktdokumentationen for de pågældende lægemidler inden for en rimelig tidsramme:

1. I tilfælde af oral indtagelse eller selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen skal vises til lægen; men UNDLAD AT KØRE, da der kan optræde sedation og ændring i blodtryk.
2. Undgå kontakt med hud, øjne eller slimhinder.
3. Vask straks hud, der udsættes for stoffet, med rigeligt vand.
4. Fjern kontamineret tøj, der er i direkte berøring med huden.
5. Kommer lægemidlet ved et uheld kommer i kontakt med øjnene, skylles øjnene omgående med rigelige mængder ferskvand. Hvis der forekommer symptomer, konsulteres en læge.
6. Hvis gravide kvinder skal håndtere lægemidlet, skal der udvises særlig forsigtighed, så der undgås selvinjektion, eftersom der kan forekomme sammentrækninger af uterus og nedsat blodtryk hos fostret efter utilsigtet systemisk eksponering.
7. Råd til læger:
Stoffet er en alfa2-adrenoreceptor agonist, hvor symptomer efter absorbering kan omfatte kliniske virkninger, herunder dosisrelateret sedation, svækket åndedræt og koma, bradykardi, hypotension, mundtørhed og hyperglykæmi. Der er også indberettet ventrikulær arytmi. Respiratoriske og hæmodynamiske symptomer skal behandles symptomatisk.

Udvalget konkluderede, at de anbefalede generelle udtalelser om forebyggende foranstaltninger er de endelige anbefalinger, der gives som svar på meddelelsen fra Nederlandene. Disse forebyggende foranstaltninger skal derfor afspejles i produktdokumentationen for de pågældende veterinærlægemidler indeholdende alfa-2-adrenoreceptor antagonist.

Udvalget anbefaler endvidere at medtage de vedtagne udtalelser om forebyggende foranstaltninger for alfa2-adrenoreceptor agonister i den relevante retningslinje for udarbejdelse af produktresuméer, der skal indføres i overensstemmelse med det nationale retsgrundlag.

Udvalget konkluderede, at de faglige anbefalinger vedrørende forebyggende foranstaltningerne også gælder for andre produkter til injektion indeholdende alfa-2-adrenoreceptor antagonist.

I betragtning af sagens hastende karakter konkluderede CVMP endeligt, at da lægemidler indeholdende alfa-2-adrenoreceptor antagonist har været på markedet i lang tid, står behovet for hasteforanstaltninger ikke i forhold hertil, selvom der klart er behov for disse nye redegørelser.