

ANHANG I

**LAND, PHANTASIEBEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS, WIRKSTOFF,
ZULASSUNGSNUMMER UND VON DEM VERFAHREN BETROFFENER
INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Land	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Wirkstoff	Zulassungsnummer	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
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, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIEDERLANDE
AT	Domitor	Medetomidin	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIEDERLANDE
BE	Rompun 2 %	Xylazinhydrochlorid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brüssel, BELGIEN
BE	Rompun Droge Stof	Xylazinhydrochlorid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brüssel, BELGIEN
BE	Domosedan 10 mg/ml	Detomidinhydrochlorid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
BE	Domitor 1 mg/ml	Medetomidinhydrochlorid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
BE	Sedivet 10 mg/ml	Romifidinhydrochlorid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue Ariane, 16, 1200 Brüssel, BELGIEN
CY	Sedivet 1 % Solution for injection 10 mg/ml	Romifidin	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidinhydrochlorid	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
CZ	Xylazine 2 % Alfasan	Xylazinhydrochlorid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, NIEDERLANDE
CZ	Sedivet 1 %	Romifidinhydrochlorid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DEUTSCHLAND
CZ	Domosedan inj.	Detomidinhydrochlorid	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
DE	Sedivet	Romifidinhydrochlorid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, DEUTSCHLAND
DE	Rompun TS	Xylazinhydrochlorid	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, DEUTSCHLAND
DE	Rompun 2 %	Xylazinhydrochlorid	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, DEUTSCHLAND
DE	Domosedan	Detomidinhydrochlorid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, DEUTSCHLAND

Land	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Wirkstoff	Zulassungsnummer	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
DE	Domitor	Medetomidinhydrochlorid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, DEUTSCHLAND
DE	Xylazin 2 %	Xylazinhydrochlorid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, DEUTSCHLAND
DK	Sedivet Vet.	Romifidin	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, DEUTSCHLAND
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 Vallès, Barcelona, SPANIEN
ES	Domosedan	Detomidinhydrochlorid	9059 I	Pfizer, S.A., Avda. Europa, 20-B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIEN
ES	Domitor	Medetomidinhydrochlorid	933 ESP	Pfizer, S.A., Avda. Europa, 20-B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIEN
FI	Rompun vet	Xylazinhydrochlorid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, D-51368 Leverkusen, DEUTSCHLAND
FI	Domosedan	Detomidinhydrochlorid	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINNLAND
FI	Domitor vet	Medetomidinhydrochlorid	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINNLAND
FR	Rompun 2 %	Xylazinchlorhydrat	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xylazinchlorhydrat	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidinchlorhydrat	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidinchlorhydrat	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANKREICH
FR	Domitor	Medetomidinchlorhydrat	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, DEUTSCHLAND
HU	Rompun	Xylazin	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., Alkotás u. 50, H-1123 Budapest, UNGARN
HU	Domosedan	Detomidinhydrochlorid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., Alkotás u. 53, H-1123 Budapest, UNGARN

Land	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Wirkstoff	Zulassungsnummer	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
HU	Domitor	Medetomidinhydrochlorid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., Alkotás u. 53, H-1123 Budapest, UNGARN
HU	Primazin 2 % Injection	Xylazin	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, NIEDERLANDE
IE	Sedivet	Romifidin	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell, Berkshire RG12 8YS, VEREINIGTES
IE	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazin	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLAND
IE	Chanazine 10 % Solution for Injection	Xylazine	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLAND
IE	Domosedan Injection	Detomidinhydrochlorid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLAND
IE	Domitor Injection	Medetomidinhydrochlorid	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLAND
IS	Domosedan, vet.	Detomidin	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, FUB-0220 Espoo, FINNLAND
IS	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, D-51368 Leverkusen, DEUTSCHLAND
IT	Sedivet	Romifidin	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIEN
IT	Rompum	Xylazin	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Mailand, ITALIEN
IT	Rompum 2 %	Xylazin	100390018	Bayer Viale Certosa 130, 20156 Mailand, 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, P.O. Box 78, NL-3440 AB Woerden, NIEDERLANDE
LV	Domitor	Medetomidin	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, NL-3440 AB Woerden, NIEDERLANDE
NL	Sedivet	Romifidin	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, NIEDERLANDE

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

Land	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Wirkstoff	Zulassungsnummer	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
NL	Domitor	Medetomidin	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NIEDERLANDE
NO	Sedivet vet	Romifidin	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DEUTSCHLAND
NO	Rompun vet	Xylazin	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, DEUTSCHLAND
PL	Sedivet 1 %	Romifidin	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, DEUTSCHLAND
PL	Domosedan	Detomidinhydrochlorid	P3-0505/98	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, 0101 Turku, FINNLAND
PL	Domitor	Medetomidinhydrochlorid	P2-0118/95	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, 0101 Turku, FINNLAND
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, FRANKREICH
PT	Domitor	Medetomidin	50855P	Laboratórios Pfizer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidin	50820P	Laboratórios Pfizer, 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, Lissabon, 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 vom 06.12.2002 (abgelaufen)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449 Ja Woerden, NIEDERLANDE
RO	Domosedan	Detomidin	221972/2 vom 23.01.2004 (gültig bis 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-La-Neuve, BELGIEN (Variation IA,1 – anhängig Pfizer Animal Health MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, VEREINIGTES KÖNIGREICH)
RO	Domitor	Medetomidin	221972/3 vom 23.01.2004 (gültig bis 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-La-Neuve, BELGIEN (Variation IA,1 – anhängig Pfizer Animal Health MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, VEREINIGTES KÖNIGREICH)
SE	Sedivet vet.	Romifidinhydrochlorid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, DEUTSCHLAND

Land	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Wirkstoff	Zulassungsnummer	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
SE	Rompun vet.	Xylazinhydrochlorid	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidinhydrochlorid	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Espoo, FINNLAND
SE	Domitor vet.	Medetomidinhydrochlorid	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Espoo, FINNLAND
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, SLOWENIEN
SL	Domitor	Medetomidin	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOWENIEN
SL	Domosedan	Detomodin	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOWENIEN
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidin	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell, Berkshire RG12 8YS, VEREINIGTES KÖNIGREICH
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinhydrochlorid	03649/4000	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, FIN-20101 Turku, FINNLAND
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinhydrochlorid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, VEREINIGTES KÖNIGREICH
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinhydrochlorid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, VEREINIGTES KÖNIGREICH
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidinhydrochlorid	03649/4001	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, FIN-20101 Turku, FINNLAND
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidinhydrochlorid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, VEREINIGTES KÖNIGREICH
UK	Chanazine 10 % Solution for Injection	Xylazin	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazin	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ
UK	Rompun 2 % w/v Solution for Injection	Xylazin	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, VEREINIGTES KÖNIGREICH

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einleitung und Hintergrund

Die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel sind in mehreren Mitgliedstaaten für die parenterale Anwendung zugelassen und enthalten die Alpha2-Adrenorezeptoragonisten Romifidin, Xylazin, Detomidin und Medetomidin.

Diese Arzneimittel werden zur Sedierung bzw. Schmerzbehandlung bei verschiedenen Tierarten genutzt. Die meisten dieser Arzneimittel liegen als Injektionslösung vor, und einige als Pulver, welches zur Herstellung einer Injektionslösung in Wasser aufgelöst werden müssen.

Die zuständige Aufsichtsbehörde für Tierarzneimittel der Niederlande, *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Verwaltungsbehörde für die Beurteilung von Arzneimitteln) *Bureau Diergeneesmiddelen*, setzte die EMEA am 21. August 2006 gemäß Artikel 78 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG, in der durch die Richtlinie 2004/28/EG geänderten Fassung, von ihrer Absicht in Kenntnis, 21 Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern. Diese Genehmigungen beziehen sich auf Tierarzneimittel, die als Wirkstoff einen Alpha2-Adrenorezeptoragonisten (Romifidin, Xylazin, Detomidin oder Medetomidin) enthalten und die für die parenterale (injizierbare) Anwendung zugelassen sind. Das Ziel der Änderungen bestand darin, die Arzneimitteldokumentation um neue Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Sicherheit der Anwender sowie um Informationen über Nebenwirkungen beim Menschen zu ergänzen.

Bei den von der zuständigen niederländischen Aufsichtsbehörde ausgewerteten Pharmakovigilanzdaten, die zu der Absicht, die Genehmigungen zu ändern, führten, handelt es sich um eine veröffentlichte mutmaßliche Nebenwirkung (Suspected Adverse Reaction - SAR) bei einem Menschen, in deren Zusammenhang Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und das Zentralnervensystem über einen Zeitraum von drei Tagen nach versehentlicher Selbstinjektion von Sedivet berichtet wurden (Literatur: 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. Eudra-Vigilance Veterinary Case Ref. No. NLBBD 1368).

Auf der Grundlage der Mitteilung der zuständigen niederländischen Aufsichtsbehörde bestanden die vom Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) geprüften Punkte in den folgenden vorgeschlagenen Vorsichtsmaßnahmen:

Vorsichtsmaßnahmen:

1. Wenden Sie sich im Falle einer versehentlichen Einnahme oder Selbstinjektion unverzüglich an einen Arzt, und legen Sie dem Arzt die Packungsbeilage vor. SETZEN SIE SICH NICHT AN DAS STEUER EINES FAHRZEUGS, da eine beruhigende Wirkung und Blutdruckveränderungen auftreten können.
2. Vermeiden Sie einen Hautkontakt und tragen Sie beim Umgang mit dem Arzneimittel undurchlässige Handschuhe.
3. Waschen Sie Hautbereiche, die mit dem Arzneimittel in Berührung gekommen sind, nach Kontakt unverzüglich mit reichlich Wasser.
4. Sollte das Arzneimittel versehentlich in die Augen gelangen, spülen Sie sie mit reichlich frischem Wasser aus. Besteht eine Reizung fort, wenden Sie sich an einen Arzt.
5. Ziehen Sie kontaminierte Kleidungsstücke aus.
6. Schwangere sollten mit dem Arzneimittel nicht in Berührung kommen.
7. HINWEIS FÜR ÄRZTE: Bei <dem Wirkstoff> handelt es sich um einen Alpha2-Adrenorezeptoragonisten, dessen Toxizität klinische Wirkungen, u. a. Sedierung, Atemdepression und Koma, Bradykardie, Hypotonie und Hyperglykämie verursachen kann. Auch ventrikuläre Arrhythmien wurden berichtet. Die Behandlung sollte bei geeigneter Intensivtherapie unterstützend wirken.

Darüber hinaus prüfte der CVMP folgende Informationen über Nebenwirkungen beim Menschen:

- Reizung, Sensibilisierung, Kontaktdermatitis und systemische Wirkungen können nach einem Hautkontakt nicht ausgeschlossen werden.

Auf seiner Sitzung vom 12.-14. September 2006 leitete der CVMP ein Verfahren zur Beurteilung der Angelegenheit gemäß Artikel 78 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG für diese Arzneimittel ein. Der CVMP vereinbarte am 14. September 2006, den betroffenen Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen die vorgeschlagenen Vorsichtsmaßnahmen und Informationen über Nebenwirkungen beim Menschen mitzuteilen. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden eingeladen, bis zum 16. Oktober 2006 Stellung zu nehmen und etwaige Gegenvorschläge zu rechtfertigen.

Die geprüften Pharmakovigilanzdaten beinhalteten eine veröffentlichte mutmaßliche Nebenwirkung bei einem Menschen, in deren Zusammenhang Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und das Zentralnervensystem beschrieben wurden (Hoyer, M.J., 2006). Darüber hinaus wurden von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegte geschützte Daten zur Unterstützung der in diesen Studien untersuchten Arzneimittel beurteilt. Ferner wurden die Ergebnisse einer europäischen Erhebung über Alpha2- Adrenorezeptoragonisten berücksichtigt.

Der CVMP bezog außerdem andere öffentlich zugängliche Daten in die wissenschaftliche Beurteilung mit ein.

Am 3. Juni 2008 wurde der Ausschuss von der Europäischen Kommission ersucht, das Verfahren zur Berücksichtigung aller Genehmigungen für das Inverkehrbringen der 21 EU-weit gemeldeten Arzneimittel abzuschließen.

Auf dieses Ersuchen hin nahm der CVMP in seiner Sitzung vom 15.-17. Juli 2008 das Verfahren zur Beurteilung der von den Mitgliedstaaten gemeldeten Arzneimittel wieder auf. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden eingeladen, bis zum 16. September 2008 Stellung zu nehmen und etwaige Gegenvorschläge einzureichen. Neue substantielle Daten wurden nicht vorgelegt.

Auf seiner Plenarsitzung im Juli 2008 vereinbarte der CVMP daher am 16. Juli 2008, das Verfahren gemäß Artikel 78 der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen, für alle in der EU erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die ursprünglich gemeldeten 21 Arzneimittel, die Alpha2-Adrenorezeptoragonisten enthalten, abzuschließen und das vorherige Erstgutachten entsprechend zu überarbeiten.

Eine überarbeitete Liste mit Fragen an die betroffenen Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurde am 16. Juli 2008 verabschiedet.

2. Diskussion

Die vorgeschlagenen Vorsichtsmaßnahmen beziehen sich auf unterschiedliche Aspekte der Anwendersicherheit. Auf die Anwender zielen die systemische sedierende und hypotensive Wirkung, Hautkontakt, Augenkontakt und die Risiken für schwangere Frauen. Die Hinweise für Ärzte umfassen die möglichen klinischen Wirkungen und Behandlungsvorschläge.

Im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eines anderen Arzneimittels, das einen Alpha2-Adrenorezeptoragonisten enthält – Sedaxylan –, wurde eine Beurteilung der Anwendersicherheit durchgeführt. Diese resultierte in einer Reihe von Vorsichtsmaßnahmen, die damals von allen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller vereinbart wurden.

Diese Vorsichtsmaßnahmen dienen daraufhin als Grundlage für die Vorschläge der zuständigen niederländischen Aufsichtsbehörde für dieses Verfahren gemäß Artikel 78 der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen.

Im Folgenden werden die vorgeschlagenen Vorsichtsmaßnahmen und Informationen über Nebenwirkungen beim Menschen separat beurteilt.

2.1 Systemische Wirkung auf Sedierung und Hypotonie

Ogbleich die exakte versehentlich injizierte Exposition (Dosis) der berichteten Nebenwirkung beim Menschen (Hoyer, M.J., 2006) unbekannt war, wurde der Schluss gezogen, dass die beobachteten klinischen Wirkungen – *an Tag 1 Bewusstlosigkeit (Person aufweckbar), Halluzinationen, niedrige Herzfrequenz und niedriger Blutdruck, Vasokonstriktion und Vasodilatation sowie an Tag 2 Benommenheit, leichte Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust und Müdigkeit* – auf das Arzneimittel (Sedivet) zurückgeführt werden können. Die maximale Exposition wurde auf 0,3 ml Sedivet (3 mg Romifidin) geschätzt. Eine orale Exposition wurde nicht beschrieben.

Des Weiteren prüfte der CVMP die veröffentlichten zusammenfassenden Berichte über die Rückstandshöchstmenge (Maximum Residue Limit - MRL) für Xylazin, Detomidin und Romifidin. Da beim Menschen relativ niedrige Romifidin-Dosierungen (0,2 mg/Person) zu systemischen Wirkungen führen können, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wirkungen, die bei einer Person auftreten, die versehentlich eine Höchstmenge von 0,3 ml Sedivet (3 mg Romifidin) injiziert hat, mit dem Wirkstoff des Arzneimittels in Zusammenhang stehen können. Xylazin induzierte nach einer intravenösen Einzeldosis von 0,27 oder 0,68 mg/kg Körpergewicht bzw. nach einer oralen Einzeldosis von 0,54 mg/kg Körpergewicht Sedierung, Muskelrelaxation und Analgesie. Medetomidin, das strukturell mit Detomidin verwandt ist, führte bei einer intravenösen Dosis von 0,67 µg/kg Körpergewicht zu Hypotonie und Sedierung über eine Dauer von mindestens acht Stunden, wie im zusammenfassenden Bericht über die MRL für Detomidin beschrieben.

Der CVMP erachtete die Übertragung der vorgeschlagenen Warnhinweise auf andere Alpha2-Adrenorezeptoragonisten als gerechtfertigt, da diese alle denselben pharmakologischen Wirkmechanismus besitzen und einige von ihnen vergleichbare Wirkungen beim Menschen gezeigt haben.

Die vorgeschlagenen Vorsichtsmaßnahmen wurden als relevant und angemessen eingestuft, da sie sich auf die klinischen Wirkungen beziehen, die je nach injizierter oder eingenommener Menge zu erwarten sind, und da sie eine der Hauptgefahren für Tierärzte nach der Selbstinjektion oder Einnahme eines solchen Arzneimittels hervorheben, nämlich eine sedierende Wirkung in Kombination mit dem Führen eines Fahrzeugs.

Aus diesem Grunde beschloss der CVMP die folgende Empfehlung:

Wenden Sie sich im Falle einer versehentlichen Einnahme oder Selbstinjektion unverzüglich an einen Arzt, und legen Sie dem Arzt die Packungsbeilage vor. SETZEN SIE SICH NICHT AN DAS STEUER EINES FAHRZEUGS, da eine beruhigende Wirkung und Blutdruckveränderungen auftreten können.

2.2 Hautkontakt

Die berichtete Nebenwirkung beim Menschen (Hoyer, M.J., 2006) beinhaltete keine Angaben über eine Hautexposition.

Im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung für Sedaxylan wurde eine Beurteilung der Anwendersicherheit durchgeführt. Allgemein gelangte man zu der Auffassung, dass Xylazinhydrochlorid nach längerfristiger Exposition die menschliche Haut mittelstark reizt, obwohl weder Berichte über Hautreizungen noch Berichte über eine Sensibilisierung durch Xylazin vorlagen. Es wurde der Schluss gezogen, dass systemische Wirkungen nach Hautkontakt nicht ausgeschlossen werden können. Dies führte zu der Formulierung laut Vorschlag, die von allen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller vereinbart wurde.

In den zusammenfassenden Berichten über die Rückstandshöchstmengen für Xylazin und Romifidin wird dargelegt, dass die Wirkstoffe nicht auf eine mögliche hautsensibilisierende Wirkung untersucht wurden. Im zusammenfassenden Bericht über die MRL für Detomidin finden sich hierzu keine Angaben. In der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale eines Humanarzneimittels Catapresan, welches den Alpha2-Adrenorezeptoragonisten Clonidin (injizierbar und in Tablettenform) enthält, werden als dermale Nebenwirkungen bei Patienten nach unbekanntem Expositionsweg Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus und Haarausfall mit einer Inzidenzrate von 1/100 – 1/10 000 angegeben.

Der CVMP prüfte die von einem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben über die Arzneimittelmerkmale in Bezug auf Sensibilisierung und Kontaktdermatitis. Diese Wirkungen waren nach Anwendung des Arzneimittels (Detomidin) niemals berichtet worden. Auf der Grundlage von Informationen über eine Kontaktüberempfindlichkeit gegen Detomidin sowie von zehn Studien nach subkutaner, intramuskulärer oder intravenöser Exposition kam der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu dem Schluss, dass das Risiko einer Sensibilisierung und einer Kontaktdermatitis minimal ist.

Ferner prüfte der CVMP geschützte Daten eines anderen Inhabers von Genehmigungen für das Inverkehrbringen für drei dieser Arzneimittel.

Nach Prüfung aller vorliegenden Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die vorgeschlagenen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf einen Hautkontakt angemessen zu sein scheinen. Angesichts unzureichender Daten aus Studien zu Nebenwirkungen beim Menschen sprach sich der CVMP nicht für eine Empfehlung im Hinblick auf die Ergänzung von Informationen über Reizung, Sensibilisierung, Kontaktdermatitis und systemischen Wirkungen nach Hautkontakt aus. Darüber hinaus gilt Artikel 78 der Richtlinie 2001/82/EG im Rahmen dieses Verfahrens lediglich für die Ergänzung von Vorsichtsmaßnahmen.

Die Empfehlung, bei der Handhabung eines solchen Arzneimittels Handschuhe zu tragen, wurde als für den Tierarzt unpraktisch betrachtet. Allerdings wurde die Empfehlung, exponierte Hautbereiche unverzüglich zu waschen, als vernünftige und angemessene Maßnahme eingestuft. Dasselbe galt in Anbetracht fehlender Studien zur Langzeitexposition beim Menschen auch für die Empfehlung, kontaminierte Kleidungsstücke auszuziehen.

Als Schlussfolgerung verständigte sich der CVMP auf folgende Empfehlung:

Vermeiden Sie einen Haut-, Augen- oder Schleimhautkontakt.

Waschen Sie Hautbereiche, die mit dem Arzneimittel in Berührung gekommen sind, unverzüglich nach Kontakt mit reichlich Wasser.

Ziehen Sie kontaminierte Kleidungsstücke, die unmittelbar auf der Haut aufliegen, aus.

2.3 Augenkontakt

Die berichtete Nebenwirkung beim Menschen (Hoyer, M.J., 2006) beinhaltete keine Angaben über eine Augenexposition.

Der CVMP prüfte die öffentlich verfügbaren Daten über die systemische Toxizität nach Augenexposition gegenüber Xylazinhydrochlorid bei einem Menschen, über die Hornhauttoxizität von Xylazin und Clonidin in Kombination mit Ketamin bei Ratten und über eine akute reversible Kataraktbildung durch Xylazin und durch Ketamin-Xylazin-Anästhesie bei Ratten und Mäusen.

Eine systemische Resorption von Xylazin wurde bei einem Menschen nach Augenexposition durch Spülen der Augen mit Xylazin berichtet. Die Ergebnisse wurden als relevant für den eher eintretenden Fall einer Exposition betrachtet, bei der das Arzneimittel versehentlich in die Augen spritzt, z. B. wenn sich eine Spritze von der Nadel löst.

Es galt als schwierig zu beurteilen, ob die Ergebnisse über Wirkungen von Xylazin auf die Hornhaut in den Untersuchungen mit Mäusen und Ratten für den Menschen relevant sind. Die Ergebnisse wurden jedoch als ausreichend betrachtet, um einen Warnhinweis gegen Augenkontakt sowie eine Empfehlung bezüglich des Vorgehens im Falle einer versehentlichen Augenexposition zu befürworten.

Nach Prüfung der Daten und der Stellungnahmen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verständigte sich der CVMP auf die folgende Empfehlung:

Sollte das Arzneimittel versehentlich in die Augen gelangen, spülen Sie sie mit reichlich frischem Wasser aus. Sollten Symptome auftreten, wenden Sie sich an einen Arzt.

2.4 Risiken für schwangere Frauen

Die berichtete Nebenwirkung beim Menschen (Hoyer, M.J., 2006) beinhaltet keine Angaben über die Risiken für schwangere Frauen.

Der CVMP prüfte veröffentlichte Daten über die Wirkungen von Xylazinhydrochlorid auf den intrauterinen Druck bei Kühen, die oxytocinartige Wirkung von Xylazin auf den Hundeuterus, die Wirkungen von Detomidin, Romifidin und Xylazin auf den intrauterinen Druck und eine Sedierung bei Pferden sowie die Wirkungen von Xylazin bei trächtigen Ziegen auf den intrauterinen Druck, die uterine Durchblutung und die Herz-Kreislauf- und Lungenfunktion von Muttertier und Fötus.

Die oxytocinartige Wirkung von Xylazin auf den Uterus ist allgemein bekannt. Diesem Umstand trägt die Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale für Sedaxylan Rechnung, die einen Warnhinweis gegen die Anwendung bei trächtigen Tieren, insbesondere Kühen und Katzen, in der letzten Phase der Trächtigkeit enthält. Ferner heißt es in der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale für Sedaxylan, dass keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen nachgewiesen wurden.

In Bezug auf den zusammenfassenden Bericht über die MRL für Detomidin scheinen die Wirkungen von Detomidin auf trächtige Kühe schwächer als die für Xylazin beschriebenen Wirkungen, aber bei trächtigen Stuten, die mit 20 µg/kg Körpergewicht behandelt wurden, zeigten vier von zehn Tieren verschiedene Auffälligkeiten unklarer Bedeutung. Im zusammenfassenden Bericht über die MRL für Detomidin werden zwei Studien zur oralen Teratologie (bei Ratten und Kaninchen) beschrieben. In der mit Kaninchen durchgeführten Studie war Detomidin bei einer Dosierung bis maximal 2 mg/kg Körpergewicht nicht teratogen und nicht fetotoxisch. Der NOEL-Wert (Dosis ohne Wirkung) betrug 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag, basierend auf der mütterlichen Toxizität. In der mit Ratten durchgeführten Studie wurde auf der Basis der fetalen und mütterlichen Toxizität und Teratogenizität ein NOEL-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag ermittelt. Beide Dosierungen liegen über dem NOEL-Wert für akute pharmakologische Wirkungen.

In der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale für Catapresin wird angegeben, dass der Wirkstoff die Blut-Plazentaschranke überwindet. Precedex ist ein Arzneimittel, das Dexmedetomidin enthält, das aktive Enantiomer von Medetomidin, das in den USA für die Anwendung beim Menschen zugelassen ist. Die Angaben auf der im Rahmen des NDA-Antrags (New Drug Application) bei der US-amerikanischen Aufsichtsbehörde FDA genehmigten Etikettierung von Precedex wurden berücksichtigt. In diesen heißt es, dass Dexmedetomidin in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden darf, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen vor. Die Sicherheit von Precedex während Wehen und Entbindung wurde nicht untersucht. Allerdings wurden nach der Verabreichung von Dexmedetomidin bei subkutaner Dosierung von bis zu 200 µg/kg bei Ratten von Tag 5 bis Tag 16 der Trächtigkeit sowie bei intravenöser Dosierung von bis zu 96 µg/kg bei Kaninchen von Tag 6 bis Tag 18 der Trächtigkeit keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Dennoch wurde eine fetale Toxizität – nachgewiesen durch erhöhte Verluste nach der Einnistung und eine geringere Anzahl lebender Jungtiere – bei Ratten bei einer subkutanen Dosierung von 200 µg/kg beobachtet. In einer weiteren Studie zur Fortpflanzung, bei der trächtigen Ratten von Tag 16 der Trächtigkeit bis zum Ende des Säugens subkutan Dexmedetomidin verabreicht wurde, führte der Wirkstoff bei Dosierungen von 8 und 32 µg/kg zu einem niedrigen Gewicht der Jungtiere sowie bei einer Dosis von 32 µg/kg zu fetaler und embryozider Toxizität bei den Nachkommen der zweiten Generation. Des Weiteren wird angegeben, dass unbekannt ist, ob Precedex beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Nach Prüfung der vorliegenden Daten verständigte sich der CVMP auf die Relevanz dieser Vorsichtsmaßnahme und sprach folgende Empfehlung aus:

Bei Handhabung des Arzneimittels durch schwangere Frauen ist mit besonderer Vorsicht vorzugehen, um eine Selbstinjektion zu vermeiden, da es nach einer versehentlichen systemischen Exposition zu uterinen Kontraktionen und einem Blutdruckabfall des Fetus kommen kann.

2.5 Hinweise für Ärzte

Der CVMP vertrat die Ansicht, dass der vorgeschlagene Hinweis für Ärzte die häufigsten pharmakologischen Wirkungen von Alpha2-Adrenorezeptoragonisten beinhaltet, die auch den in Abschnitt 2.1 erwähnten zusammenfassenden Berichten über die MRL entnommen werden können.

Den Angaben zufolge liegen Berichte über ventrikuläre Arrhythmien, wahrscheinlich nach versehentlicher Selbstinjektion, vor. Diese werden jedoch in dem veröffentlichten Bericht über die Nebenwirkung beim Menschen (Hoyer, M.J., 2006) nicht beschrieben. Es wurde eindeutig davon ausgegangen, dass der Satz eine Vorsichtsmaßnahme ausdrückt, die für alle Alpha2-Adrenorezeptoragonisten gilt und sich somit nicht nur auf ein bestimmtes Arzneimittel bzw. einen bestimmten Wirkstoff bezieht. Dies wurde als angemessene Formulierung für einen solchen Hinweis für Ärzte betrachtet.

Es wurde davon ausgegangen, dass der Begriff „Toxizität“ eine Überdosierung impliziert. Da eine solche jedoch nicht in jedem Fall vorliegt, wurde eine Änderung vereinbart.

Des Weiteren erwog der CVMP eine Empfehlung in Bezug auf ein vorgeschlagenes Gegenmittel (Atipamezol), das für die Anwendung beim Menschen nicht zugelassen ist. Da der Ausschuss jedoch die Empfehlung einer rein experimentellen Behandlung nicht befürwortete, gelangte er zu dem Schluss, die symptomatische Behandlung der Symptome zu empfehlen.

Nach Prüfung der Angelegenheit verständigte sich der CVMP auf folgende Empfehlung:

Bei <dem Wirkstoff> handelt es sich um einen Alpha2-Adrenorezeptoragonisten. Als Symptome nach einer Resorption können u. a. klinische Wirkungen wie dosisabhängige Sedierung, Atemdepression, Bradykardie, Hypotonie, trockener Mund und Hyperglykämie auftreten. Auch ventrikuläre Arrhythmien wurden berichtet.

Respiratorische und hämodynamische Symptome sind symptomatisch zu behandeln.

3. Schlussfolgerungen

Der CVMP gelangte nach Prüfung des Risikos für die menschliche Gesundheit, der vorgeschlagenen Vorsichtsmaßnahmen und der Informationen über Nebenwirkungen beim Menschen auf der Grundlage der vorliegenden Daten zu dem Schluss, dass die folgenden Angaben innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens in die Dokumentation der betroffenen Arzneimittel aufgenommen werden sollten:

1. Wenden Sie sich im Falle einer versehentlichen Einnahme oder Selbstinjektion unverzüglich an einen Arzt, und legen Sie dem Arzt die Packungsbeilage vor. SETZEN SIE SICH NICHT AN DAS STEUER EINES FAHRZEUGS, da eine beruhigende Wirkung und Blutdruckveränderungen auftreten können.
2. Vermeiden Sie einen Haut-, Augen- oder Schleimhautkontakt.
3. Waschen Sie Hautbereiche, die mit dem Arzneimittel in Berührung gekommen sind, unverzüglich nach Kontakt mit reichlich Wasser.
4. Ziehen Sie kontaminierte Kleidungsstücke, die unmittelbar auf der Haut aufliegen, aus.
5. Sollte das Arzneimittel versehentlich in die Augen gelangen, spülen Sie sie mit reichlich frischem Wasser aus. Sollten Symptome auftreten, wenden Sie sich an einen Arzt.
6. Bei Handhabung des Arzneimittels durch schwangere Frauen ist mit besonderer Vorsicht vorzugehen, um eine Selbstinjektion zu vermeiden, da es nach einer versehentlichen systemischen Exposition zu uterinen Kontraktionen und einem Blutdruckabfall des Fötus kommen kann.
7. Hinweis für Ärzte:

Bei <dem Wirkstoff> handelt es sich um einen Alpha2-Adrenorezeptoragonisten. Als Symptome nach einer Resorption können u. a. klinische Wirkungen wie dosisabhängige Sedierung, Atemdepression, Bradykardie, Hypotonie, trockener Mund und Hyperglykämie auftreten. Auch ventrikuläre Arrhythmien wurden berichtet.

Respiratorische und hämodynamische Symptome sind symptomatisch zu behandeln.

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass es sich bei den empfohlenen allgemeinen Erklärungen über Vorsichtsmaßnahmen um endgültige Empfehlungen handelt, die auf die Mitteilung der Niederlande hin ausgesprochen werden. Als Schlussfolgerung sollten die Vorsichtsmaßnahmen in die Dokumentation der betroffenen Tierarzneimittel, die Alpha2-Adrenorezeptoragonisten enthalten, aufgenommen werden.

Ferner empfahl der CVMP die Aufnahme der vereinbarten Erklärungen über Vorsichtsmaßnahmen für Alpha2-Adrenorezeptoragonisten in die einschlägige Leitlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die im Einklang mit dem nationalen zulassungsrechtlichen Rahmen umzusetzen ist.

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass die vorliegenden wissenschaftlichen Empfehlungen zu den Vorsichtsmaßnahmen auch auf andere injizierbare Arzneimittel, die Alpha2-Adrenorezeptoragonisten enthalten, zutreffen.

Nach Prüfung der Dringlichkeit der Angelegenheit gelangte der CVMP abschließend zu folgendem Schluss: Angesichts des Umstands, dass Arzneimittel, die Alpha2-Adrenorezeptoragonisten enthalten, seit langem auf dem Markt erhältlich sind und obwohl diese neuen Erklärungen eindeutig erforderlich sind, werden Sofortmaßnahmen als nicht verhältnismäßig erachtet.