

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΧΩΡΑ, ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ  
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ,  
ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΑ Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ**

Χώρα	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Αριθμός άδειας κυκλοφορίας	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας
AT	Rompun	Ξυλαζίνη	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Ξυλαζίνη	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd, Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ΙΡΛΑΝΔΙΑ
AT	Domosedan	Δετομιδίνη	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
AT	Domitor	Μεδετομιδίνη	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
BE	Rompun 2%	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, ΒΕΛΓΙΟ
BE	Rompun Droge Stof	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, ΒΕΛΓΙΟ
BE	Domosedan 10mg/ml	Υδροχλωρική δετομιδίνη	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, ΒΕΛΓΙΟ
BE	Domitor 1mg/ml	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, ΒΕΛΓΙΟ
BE	Sedivet 10mg/ml	Υδροχλωρική ρομιφιδίνη	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, ΒΕΛΓΙΟ
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Ρομιφιδίνη	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve, ΒΕΛΓΙΟ
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. P.O. BOX 78 3440 AB Woerden, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
CZ	Sedivet 1%	Υδροχλωρική ρομιφιδίνη	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
CZ	Domosedan inj.	Υδροχλωρική δετομιδίνη	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, ΒΕΛΓΙΟ
DE	Sedivet	Υδροχλωρική ρομιφιδίνη	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
DE	Rompun TS	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	6293723.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
DE	Rompun 2%	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	6293841.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
DE	Domosedan	Υδροχλωρική δετομιδίνη	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
DE	Domitor	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ΓΕΡΜΑΝΙΑ

Χώρα	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Αριθμός άδειας κυκλοφορίας	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας
DE	Xylazin 2%	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
DK	Sedivet Vet.	Ρομιφιδίνη	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173 D-55218 Ingelheim, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
DK	Rompun Vet.	Ξυλαζίνη	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Ξυλαζίνη	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Ρομιφιδίνη	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A. Prat de la Riva s/n., 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
ES	Domosedan	Υδροχλωρική δετομιδίνη	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), ΓΕΡΜΑΝΙΑ
ES	Domitor	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	933 ESP	Pfizer S.A Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), ΓΕΡΜΑΝΙΑ
FI	Rompun vet	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, D-51368, Leverkusen, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
FI	Domosedan	Υδροχλωρική δετομιδίνη	8546	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
FI	Domitor vet	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	9501	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
FR	Rompun 2%	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Υδροχλωρική δετομιδίνη	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Υδροχλωρική ρομιφιδίνη	11004	BOEHRINGER INGELHEIM ΓΑΛΛΙΑ
FR	Domitor	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	10718	PFIZER
GR	Domitor	Μεδετομιδίνη	46335/ 06-12-00	PFIZER ΕΛΛΑΣ
GR	Rompun 2%	Ξυλαζίνη	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Ξυλαζίνη	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	Ρομιφιδίνη	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., ΓΕΡΜΑΝΙΑ
HU	Rompun	Ξυλαζίνη	411/1991.	Bayer Hungária Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 50, ΟΥΓΓΑΡΙΑ
HU	Domosedan	Υδροχλωρική δετομιδίνη	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, ΟΥΓΓΑΡΙΑ
HU	Domitor	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, ΟΥΓΓΑΡΙΑ
HU	Primazin 2 % injection	Ξυλαζίνη	743/1997.	Alfasan International B.V. 3449 JA Woerden, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ

Χώρα	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Αριθμός άδειας κυκλοφορίας	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας
IE	Sedivet	Ρομιφιδίνη	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Ξυλαζίνη	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ΙΡΛΑΝΔΙΑ
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Ξυλαζίνη	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ΙΡΛΑΝΔΙΑ
IE	Domosedan Injection	Υδροχλωρική δετομιδίνη	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ΙΡΛΑΝΔΙΑ
IE	Domitor Injection	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ΙΡΛΑΝΔΙΑ
IS	Domosedan, vet.	Δετομιδίνη	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, FUB-0220 Espoo, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
IS	Chanazine 2%, vet.	Ξυλαζίνη	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsl 13, 110 Reykjavík, ΙΣΛΑΝΔΙΑ
IS	Chanazine 10%, vet.	Ξυλαζίνη	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsl 13, 110 Reykjavík, ΙΣΛΑΝΔΙΑ
IS	Rompun, vet.	Ξυλαζίνη	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
IT	Sedivet	Ρομιφιδίνη	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ΙΤΑΛΙΑ
IT	Rompum	Ξυλαζίνη	100390032	Bayer Viale Certosa 130, 20156 Milano, ΙΤΑΛΙΑ
IT	Rompum 2%	Ξυλαζίνη	100390018	Bayer Viale Certosa 130, 20156 Milano, ΙΤΑΛΙΑ
IT	Domosedan	Δετομιδίνη	100102	Orion
IT	Domitor	Μεδετομιδίνη	100103	Orion Corporation animal helth
LV	Xylazine 2%	Ξυλαζίνη	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
LV	Domitor	Μεδετομιδίνη	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Sedivet	Ρομιφιδίνη	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Xylalin	Ξυλαζίνη	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Rompun droog	Ξυλαζίνη	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Rompun	Ξυλαζίνη	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ

Χώρα	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Αριθμός άδειας κυκλοφορίας	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας
NL	Xylazine 5+mg	Ξυλαζίνη	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Aescoket Plus	Ξυλαζίνη, κεταμίνη, ατροπίνη	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Sedazine 20 Inj.	Ξυλαζίνη	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Ξυλαζίνη	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	A.A. Xylazine P.I.	Ξυλαζίνη	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Xylazine 20 Inj.	Ξυλαζίνη	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Ξυλαζίνη	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Chanazine 2%	Ξυλαζίνη	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd, Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ΙΡΛΑΝΔΙΑ
NL	Domosedan	Δετομιδίνη	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Domosedan	Δετομιδίνη	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Domosedan	Δετομιδίνη	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Domosedan	Δετομιδίνη	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Domosedan	Δετομιδίνη	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Domosedan	Δετομιδίνη	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Domitor	Μεδετομιδίνη	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NL	Domitor	Μεδετομιδίνη	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
NO	Sedivet vet	Ρομιφιδίνη	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
NO	Rompun vet	Ξυλαζίνη	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, ΓΕΡΜΑΝΙΑ

Χώρα	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Αριθμός άδειας κυκλοφορίας	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας
PL	Sedivet 1%	Ρομιφιδίνη	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
PL	Domosedan	Υδροχλωρική δετομιδίνη	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
PL	Domitor	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Ρομιφιδίνη	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D. 06516 Carros Cedex, ΓΑΛΛΙΑ
PT	Domitor	Μεδετομιδίνη	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, ΟΡΤΟΓΑΛΙΑ
PT	Domosedan	Δετομιδίνη	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salv, ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ
PT	Chanazine 2%	Ξυλαζίνη	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Agualva-Cacém 2735-340 Agualva, Cacém, Lisbon, ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ
PT	Rompun	Ξυλαζίνη	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ
RO	Xylazine 2% xylazine	Ξυλαζίνη	161895/3 της 06.12.2002 (η άδεια έχει λήξει)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ
RO	Domosedan	Δετομιδίνη	221972/2 της 23.01.2004 (ισχύει μέχρι 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, ΒΕΛΓΙΟ (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ)
RO	Domitor	Μεδετομιδίνη	221972/3 of 23.01.2004 (ισχύει μέχρι 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, ΒΕΛΓΙΟ (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ)
SE	Sedivet vet.	Υδροχλωρική ρομιφιδίνη	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ΓΕΡΜΑΝΙΑ
SE	Rompun vet.	Υδροχλωρική ξυλαζίνη	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Υδροχλωρική δετομιδίνη	10243	Orion Corporation, Box 65 02101 Esbo, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
SE	Domitor vet.	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	10574	Orion Corporation, Box 65 02101 Esbo, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ

Χώρα	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Αριθμός άδειας κυκλοφορίας	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας
SK	Chanazine 2%	Ξυλαζίνη	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd, Dublin Road Loughrea Co. Galway ΙΡΛΑΝΔΙΑ
SL	Chanazine 2%	Ξυλαζίνη	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, ΣΛΟΒΕΝΙΑ
SL	Domitor	Μεδετομιδίνη	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, ΣΛΟΒΕΝΙΑ
SL	Domosedan	Δετομιδίνη	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, ΣΛΟΒΕΝΙΑ
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Ρομιφιδίνη	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Υδροχλωρική δετομιδίνη	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8 Box 65 Turku 20101 ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Υδροχλωρική δετομιδίνη	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Υδροχλωρική δετομιδίνη	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
UK	Domitor Ένεση (Strength 1 mg/ml)	Υδροχλωρική μεδετομιδίνη	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Ξυλαζίνη	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Ξυλαζίνη	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ, ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Ξυλαζίνη	00010/4093	Bayer plc Animal Health, Division Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**  
**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ**



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

### 1. Εισαγωγή και ιστορικό

Τα προϊόντα που παρατίθενται στο παράρτημα Ι έχουν εγκριθεί από διάφορα κράτη μέλη για χρήση μέσω της παρεντερικής οδού και περιέχουν τους αγωνιστές των α2-αδρενεργικών υποδοχέων ρομιφιδίνη, ξυλαζίνη, δετομιδίνη, μεδετομιδίνη.

Τα προαναφερόμενα προϊόντα χρησιμοποιούνται για καταστολή ή αναλγησία σε διάφορα είδη. Τα περισσότερα διατίθενται υπό μορφή ενέσιμου διαλύματος, ενώ ορισμένα υπό μορφή κόνεως προς ανασύσταση με νερό για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος.

Στις 21 Αυγούστου 2006, η αρμόδια ρυθμιστική αρχή των Κάτω Χωρών για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, το *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Συμβούλιο Αξιολόγησης Φαρμάκων) *Bureau Diergeneesmiddelen*, κοινοποίησε στον EMEA, βάσει του άρθρου 78 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 2004/28/ΕΚ, την πρόθεσή της να τροποποιήσει 21 άδειες κυκλοφορίας, οι οποίες αφορούσαν κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα με δραστική ουσία έναν αγωνιστή των α2-αδρενεργικών υποδοχέων (ρομιφιδίνη, ξυλαζίνη, δετομιδίνη ή μεδετομιδίνη) και είχαν εγκριθεί για χρήση μέσω της παρεντερικής (ενέσιμης) οδού. Σκοπός των τροποποιήσεων ήταν να προστεθεί στη βιβλιογραφία του προϊόντος ένα σύνολο νέων προληπτικών μέτρων για την ασφάλεια των χρηστών καθώς και πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στους ανθρώπους.

Τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που αξιολόγησε η αρμόδια ρυθμιστική αρχή των Κάτω Χωρών και με βάση τα οποία εξέφρασε την πρόθεση να τροποποιήσει τις άδειες παρουσιάζονται σε μια δημοσίευση πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας στον άνθρωπο, στην οποία αναφέρθηκαν επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα για διάστημα 3 ημερών μετά από τυχαία αυτοένεση με Sedivet (Πηγή: 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. Αριθ. πρωτοκόλλου κτηνιατρικής υπόθεσης EudraVigilance NLBBD 1368).

Βάσει της κοινοποίησης που στάλθηκε από την αρμόδια ρυθμιστική αρχή των Κάτω Χωρών, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) εξέτασε τα ακόλουθα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα:

Προληπτικά μέτρα:

1. Σε περίπτωση τυχαίας πρόσληψης από το στόμα ή αυτοένεσης, αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και επιδείξτε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης, αλλά ΜΗΝ ΟΔΗΓΕΙΤΕ διότι ενδέχεται να επέλθει καταστολή και μεταβολές στην αρτηριακή πίεση.
2. Κατά τον χειρισμό του προϊόντος αποφεύγετε την επαφή με το δέρμα και φοράτε αδιάβροχα γάντια.
3. Μετά από έκθεση στο προϊόν, πλένετε αμέσως το εκτεθειμένο δέρμα με άφθονη ποσότητα νερού.
4. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής του προϊόντος με τα μάτια, ξεπλύνετε με άφθονο τρεχούμενο νερό. Εάν ο ερεθισμός επιμείνει, αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
5. Αφαιρείτε τα ρούχα που έχουν μολυνθεί.
6. Εγκυμονούσες γυναίκες δεν πρέπει να χειρίζονται το προϊόν.
7. ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΙΑΤΡΟΥΣ:  
<Η ουσία> είναι αγωνιστής των α2-αδρενεργικών υποδοχέων και η τοξικότητά της μπορεί να έχει κλινικές επιδράσεις όπως, μεταξύ άλλων, καταστολή, αναπνευστική καταστολή και κόμα, βραδυκαρδία και υπόταση καθώς και υπεργλυκαιμία. Έχουν επίσης αναφερθεί κοιλιακές αρρυθμίες. Η αγωγή πρέπει να είναι υποστηρικτική και να συνοδεύεται από κατάλληλη εντατική θεραπεία.

Η CVMP εξέτασε επίσης τις ακόλουθες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο:

- Μετά από επαφή με το δέρμα, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ερεθισμού, ευαισθητοποίησης, δερματίτιδας εξ επαφής και συστημικών επιδράσεων.

Κατά τη συνεδρίαση της 12-14 Σεπτεμβρίου 2006, η CVMP κίνησε για τα εν λόγω προϊόντα διαδικασία αξιολόγησης του ζητήματος βάσει του άρθρου 78 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/EK. Στις 14 Σεπτεμβρίου 2006, η CVMP συμφώνησε να κοινοποιήσει τα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα καθώς και τις πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο στους ενδιαφερόμενους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Οι ΚΑΚ κλήθηκαν να υποβάλουν σχόλια και να αιτιολογήσουν τυχόν αντιπροτάσεις έως τις 16 Οκτωβρίου 2006.

Στα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που αξιολογήθηκαν περιλαμβανόταν η δημοσίευση πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας στον άνθρωπο, στην οποία αναφέρθηκαν επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Hoyer, M.J., 2006). Επιπλέον, αξιολογήθηκαν τα αποκλειστικά δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ προς υποστήριξη των προϊόντων που εξετάστηκαν στις συγκεκριμένες μελέτες. Επιπρόσθετα, λήφθηκαν υπόψη τα αποτελέσματα μιας ευρωπαϊκής έρευνας για τους αγωνιστές των α2-αδρενεργικών υποδοχέων.

Στο πλαίσιο της επιστημονικής αξιολόγησης, η CVMP εξέτασε επίσης άλλα δημοσιοποιημένα δεδομένα.

Στις 3 Ιουνίου 2008, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την CVMP να ολοκληρώσει τη διαδικασία ώστε να ληφθούν υπόψη όλες οι άδειες κυκλοφορίας των 21 κοινοποιηθέντων προϊόντων σε ολόκληρη την ΕΕ.

Κατόπιν του συγκεκριμένου αιτήματος, η CVMP, κατά τη συνεδρίαση της 15-17 Ιουλίου 2008, κίνησε εκ νέου τη διαδικασία αξιολόγησης των προϊόντων που υπέδειξαν τα κράτη μέλη. Οι ΚΑΚ κλήθηκαν να υποβάλουν σχόλια και αντιπροτάσεις έως τις 16 Σεπτεμβρίου 2008. Δεν υποβλήθηκαν ουσιώδη νέα στοιχεία.

Συνεπώς, η CVMP, κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειάς της τον Ιούλιο του 2008 και συγκεκριμένα στις 16 Ιουλίου 2008, συμφώνησε να ολοκληρώσει τη διαδικασία βάσει του άρθρου 78 της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε, για όλες τις ευρωπαϊκές άδειες κυκλοφορίας των 21 προϊόντων με αγωνιστές των α2-αδρενεργικών υποδοχέων που κοινοποιήθηκαν αρχικά και να αναθεωρήσει αναλόγως την αρχική γνώμη.

Στις 16 Ιουλίου 2008, εγκρίθηκε αναθεωρημένος κατάλογος ερωτήσεων προς τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας.

## 2. Συζήτηση

Τα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα αφορούν διάφορες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των χρηστών, και συγκεκριμένα τη συστηματική κατασταλτική επίδραση και την υποτασική επίδραση, την επαφή με το δέρμα, την επαφή με τα μάτια και τους κινδύνους για τις εγκύους. Στις συμβουλές προς τους ιατρούς παρατίθενται οι πιθανές κλινικές επιδράσεις και η προτεινόμενη αντιμετώπισή τους.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ενός άλλου προϊόντος - του Sedaxylan - που περιέχει έναν αγωνιστή των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, διενεργήθηκε αξιολόγηση για την ασφάλεια των χρηστών, με βάση την οποία διαμορφώθηκε μια δέσμη προληπτικών μέτρων που έγινε δεκτή από όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον αιτούντα.

Η δέσμη προληπτικών μέτρων χρησίμευσε στη συνέχεια ως βάση για τις προτάσεις που διατυπώθηκαν από την αρμόδια ρυθμιστική αρχή των Κάτω Χωρών στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διαδικασίας βάσει του άρθρου 78 της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε.

Στη συνέχεια παρατίθεται ξεχωριστή αξιολόγηση για κάθε ένα από τα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα και τις πληροφορίες που αφορούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο.

## 2.1 Συστημική επίδραση στην καταστολή και στην υπόταση

Παρότι η ακριβής δόση έκθεσης που ενέθηκε τυχαία στο αναφερόμενο περιστατικό ανεπιθύμητης ενέργειας στον άνθρωπο δεν ήταν γνωστή (Hoyer, M.J., 2006), θεωρήθηκε ότι οι κλινικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν – απώλεια των αισθήσεων (με δυνατότητα επαναφοράς), ψευδαισθήσεις, μειωμένος καρδιακός παλμός και χαμηλή αρτηριακή πίεση, αγγειοσυστολή και αγγειοδιαστολή, την ημέρα 1, και ναυρότητα, ήπια κεφαλαλγία, απώλεια μνήμης και κόπωση, την ημέρα 2 – μπορούν να αποδοθούν στο προϊόν (Sedivet). Η μέγιστη έκθεση υπολογίστηκε στα 0,3 ml Sedivet (3 mg ρομιφιδίνης). Δεν αναφέρθηκε έκθεση από το στόμα.

Η CVMP εξέτασε επίσης τις δημοσιευμένες συνοπτικές εκθέσεις για τα ανώτατα όρια καταλοίπων (MRL) της ξυλαζίνης, της δετομιδίνης και της ρομιφιδίνης. Δεδομένου ότι συστημικές επιδράσεις μπορούν να εκδηλωθούν στους ανθρώπους σε μικρές, σχετικά, δόσεις ρομιφιδίνης (0,2 mg/άτομο), η CVMP έκρινε ότι οι επιδράσεις σε άτομο στο οποίο ενέθηκε τυχαία μέγιστη δόση 0,3 ml Sedivet (3 mg ρομιφιδίνης) μπορούν να σχετίζονται με τη δραστική ουσία του προϊόντος. Η ξυλαζίνη προκάλεσε καταστολή, μυοχάλαση και αναλγησία μετά από άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,27 ή 0,68 mg/kg σωματικού βάρους ή μετά από άπαξ χορήγηση από του στόματος δόσης 0,54 mg/kg σωματικού βάρους. Η μεδετομιδίνη, η οποία σχετίζεται δομικά με τη δετομιδίνη, προκάλεσε, χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε δόση 0,67 μg/kg σωματικού βάρους, υπόταση και αναλγησία που διήρκεσε τουλάχιστον 8 ώρες, όπως αναφέρθηκε στη συνοπτική έκθεση για τα ανώτατα όρια καταλοίπων (MRL) της δετομιδίνης.

Η CVMP θεώρησε βάσιμη την παρεκβολή των προτεινόμενων προειδοποιήσεων σε άλλους αγωνιστές των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, δεδομένου ότι όλες αυτές οι ουσίες έχουν τον ίδιο φαρμακολογικό τρόπο δράσης και ότι αρκετές από αυτές είχαν παρόμοιες επιδράσεις στους ανθρώπους.

Τα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα θεωρήθηκαν συναφή και ανάλογα, καθώς αφορούν τις αναμενόμενες, ανάλογα με την ποσότητα που ενέθηκε ή καταπόθηκε, κλινικές επιδράσεις και διότι επισημαίνουν έναν από τους κυριότερους κινδύνους που αντιμετωπίζει ο κτηνίατρος μετά από αυτοένεση ή κατάποση προϊόντων αυτού του είδους, ήτοι την κατασταλτική επίδραση σε συνδυασμό με την οδήγηση.

Συνεπώς, η CVMP κατέληξε στη διατύπωση της παρακάτω σύστασης:

Σε περίπτωση τυχαίας πρόσληψης από το στόμα ή αυτοένεσης, αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και επιδείξτε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης, αλλά ΜΗΝ ΟΔΗΓΕΙΤΕ διότι ενδέχεται να επέλθει καταστολή και μεταβολές στην αρτηριακή πίεση.

## 2.2 Επαφή με το δέρμα

Στην αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο (Hoyer, M.J., 2006) δεν υπήρχαν πληροφορίες για την επαφή με το δέρμα.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης του Sedaxylan διενεργήθηκε αξιολόγηση της ασφάλειας για τον χρήστη. Σε γενικές γραμμές, θεωρήθηκε ότι η υδροχλωρική ξυλαζίνη είναι μέτρια ερεθιστική για το ανθρώπινο δέρμα μετά από παρατεταμένη έκθεση, παρά το γεγονός ότι δεν είχαν υποβληθεί εκθέσεις σχετικά με τον ερεθισμό του δέρματος ούτε εκθέσεις σχετικά με την ευαισθητοποίηση στην ξυλαζίνη. Παράλληλα εκτιμήθηκε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο συστημικών επιδράσεων μετά από δερματική έκθεση. Κατά συνέπεια, εγκρίθηκε η προτεινόμενη διατύπωση η οποία έγινε δεκτή από όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και από τον αιτούντα.

Στις συνοπτικές εκθέσεις για τα ανώτατα όρια καταλοίπων (MRL) της ξυλαζίνης και της ρομοφιδίνης αναφέρεται ότι οι συγκεκριμένες ενώσεις δεν έχουν ελεγχθεί όσον αφορά το δυναμικό ευαισθητοποίησης του δέρματος. Η συνοπτική έκθεση για τα ανώτατα όρια καταλοίπων (MRL) της δετομιδίνης δεν αναφέρεται στο συγκεκριμένο θέμα. Στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) Catapresan, ενός φαρμάκου για ανθρώπινη χρήση που περιέχει τον αγωνιστή των α2-αδρενεργικών υποδοχέων κλονιδίνη (σε ενέσιμη μορφή και σε δισκία), οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται μετά από έκθεση δι' αγνώστου οδού είναι δερματικό εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός και τριχόπτωση, με συχνότητα εμφάνισης σε 1/100 – 1/10000 ασθενείς.

Η CVMP εξέτασε τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από έναν ΚΑΚ σχετικά με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος που αφορούν την ευαισθητοποίηση και τη δερματίτιδα εξ επαφής, σύμφωνα με τις οποίες δεν αναφέρθηκαν ποτέ τέτοιου είδους επιδράσεις μετά από χρήση του προϊόντος (δετομιδίνη). Παραπέμποντας σε πληροφορίες σχετικά με την υπερευαισθησία εξ επαφής στη δετομιδίνη καθώς και σε 10 μελέτες που διενεργήθηκαν μετά από υποδόρια, ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια έκθεση, ο ΚΑΚ κατέληξε ότι ο κίνδυνος ευαισθητοποίησης και δερματίτιδας εξ επαφής είναι εξαιρετικά μικρός.

Η CVMP εξέτασε επιπλέον τα αποκλειστικά στοιχεία που υπέβαλε άλλος ΚΑΚ για τρία από τα προϊόντα.

Κατόπιν εξέτασης όλων των διαθέσιμων στοιχείων, η CVMP έκρινε κατάλληλα τα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα όσον αφορά την επαφή με το δέρμα. Απουσία επαρκών στοιχείων από μελέτες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο, η CVMP δεν έκανε δεκτή τη σύσταση για προσθήκη πληροφοριών για ερεθισμό, ευαισθητοποίηση, δερματίτιδα εξ επαφής και συστηματικές επιδράσεις μετά από επαφή με το δέρμα. Επιπλέον, το άρθρο 78 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ εφαρμόζεται μόνο στην προσθήκη προληπτικών μέτρων στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας.

Η σύσταση προς τους κτηνιάτρους να φορούν γάντια κατά τον χειρισμό προϊόντων αυτού του είδους θεωρήθηκε μη πρακτική. Ωστόσο, η σύσταση να πλένουν αμέσως την εκτεθειμένη περιοχή του δέρματος θεωρήθηκε εύλογο και ανάλογο μέτρο, όπως και η συμβουλή να αφαιρούν τα ρούχα που έχουν μολυνθεί, δεδομένης της απουσίας μακροχρόνιων μελετών έκθεσης σε ανθρώπους.

Εν κατακλείδι, η CVMP συμφώνησε στην ακόλουθη σύσταση:

Αποφεύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους.

Πλένετε αμέσως την εκτεθειμένη περιοχή του δέρματος με άφθονο νερό.

Αφαιρείτε τα ρούχα που έχουν μολυνθεί και βρίσκονται σε άμεση επαφή με το δέρμα.

### **2.3 Επαφή με τα μάτια**

Στην αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο (Hoyer, M.J., 2006) δεν υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με την επαφή με τα μάτια.

Η CVMP εξέτασε δημοσιοποιημένα δεδομένα σχετικά με τη συστηματική τοξικότητα μετά από έκθεση των οφθαλμών του ανθρώπου στην υδροχλωρική ξυλαζίνη, την τοξικότητα της ξυλαζίνης και της κλονιδίνης, σε συνδυασμό με κεταμίνη, στον κερατοειδή των αρουραίων και σχετικά με τον οξύ αναστρέψιμο καταρράκτη που προκαλεί η ξυλαζίνη και η αναισθησία με ξυλαζίνη-κεταμίνη σε αρουραίους και ποντικούς.

Συστηματική απορρόφηση ξυλαζίνης αναφέρθηκε στον άνθρωπο μετά από έκθεση των οφθαλμών στην ουσία μέσω καταιονισμού. Τα ευρήματα θεωρήθηκαν σημαντικά, ακόμη και για το πιο σύνηθες ενδεχόμενο έκθεσης, ήτοι τυχαίας εκτίναξης του φαρμάκου στα μάτια, π.χ. όταν η σύριγγα αποσπάται από τη βελόνα.

Θεωρήθηκε δύσκολο να αξιολογηθεί εάν τα πορίσματα των μελετών για τις επιδράσεις της ξυλαζίνης στον κερατοειδή ποντικών και αρουραίων αφορούν και τους ανθρώπους. Τα ευρήματα θεωρήθηκαν, ωστόσο, επαρκή ώστε να υπάρχει προειδοποίηση σχετικά με την επαφή με τα μάτια και παροχή συμβουλών για τον τρόπο αντίδρασης σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης των ματιών.

Κατόπιν εξέτασης των στοιχείων και των σχολίων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, η CVMP συμφώνησε στην ακόλουθη σύσταση:

Σε περίπτωση τυχαίας επαφής του προϊόντος με τα μάτια, ξεβγάλετε με άφθονο τρεχούμενο νερό. Εάν εκδηλωθούν συμπτώματα, αναζητήστε ιατρική συμβουλή.

## 2.4 Κίνδυνοι για εγκύους

Στην αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο (Hoyer, M.J., 2006) δεν υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους για τις εγκύους.

Η CVMP εξέτασε τα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις της υδροχλωρικής ξυλαζίνης στην ενδομήτρια πίεση της αγελάδας, την ωκυτόκειο επίδραση της ξυλαζίνης στη μήτρα του σκύλου, τις επιδράσεις της δετομιδίνης, της ρομιφιδίνης και της ξυλαζίνης στην ενδομήτρια πίεση και στην καταστολή του αλόγου, καθώς και με τις επιδράσεις της ξυλαζίνης στην ενδομήτρια πίεση, στην κυκλοφορία του αίματος στη μήτρα και στην καρδιαγγειακή και πνευμονική λειτουργία μητέρας και εμβρύου σε κυοφορούσες αίγες.

Η ωκυτόκειος επίδραση της ξυλαζίνης στη μήτρα είναι γνωστή και αντανακλάται στην ΠΧΠ του Sedaxylan, ως προειδοποίηση κατά της χρήσης της στα τελευταία στάδια της κύησης, ιδίως σε αγελάδες και γάτες. Επιπλέον, στην ΠΧΠ του Sedaxylan αναφέρεται ότι δεν έχουν καταδειχθεί τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Στη συνοπτική έκθεση για τα ανώτατα όρια καταλοίπων (MRL) της δετομιδίνης, οι επιδράσεις της ουσίας στις κυοφορούσες αγελάδες εμφανίστηκαν πιο περιορισμένες σε σχέση με αυτές που περιγράφηκαν για την ξυλαζίνη. Ωστόσο, σε άλογα στα οποία χορηγήθηκαν 20 μg/kg σωματικού βάρους, σε 4 στις 10 κυοφορίες διαπιστώθηκαν διάφορες ανωμαλίες με αδιευκρίνιστη σημαντικότητα. Στη συνοπτική έκθεση για τα ανώτατα όρια καταλοίπων (MRL) της δετομιδίνης αναφέρθηκαν δύο μελέτες με αντικείμενο την τερατολογία κατόπιν χορήγησης από το στόμα (αρουραίος και κουνέλι). Στο κουνέλι, η δετομιδίνη ήταν μη τερατογόνα και μη εμβρυοτοξική σε δόση έως 2 mg/kg σωματικού βάρους. Το επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης (NOEL) ήταν 0,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα, βάσει της τοξικότητας για τη μητέρα. Στη μελέτη στον αρουραίο, το επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης προσδιορίστηκε στο 0,1 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα με βάση την τοξικότητα για το έμβryo και τη μητέρα και με βάση την τερατογένεση. Αμφότερα τα δοσολογικά επίπεδα ήταν ανώτερα από το επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης όσον αφορά την οξεία φαρμακολογική επίδραση.

Στην ΠΧΠ του φαρμάκου Catapresin, αναφέρεται ότι η δραστική ουσία διαπερνά τον αιματο-πλακουντικό φραγμό. Επιπλέον, λήφθηκαν υπόψη οι πληροφορίες που περιέχονται στην επισήμανση της εγκεκριμένης στις Ηνωμένες Πολιτείες αίτησης νέου φαρμάκου που υποβλήθηκε για το Pcedex, προϊόν για ανθρώπινη χρήση που περιέχει δεξμεδετομιδίνη, το δραστικό εναντιομερές της μεδετομιδίνης. Σύμφωνα με αυτές, η δεξμεδετομιδίνη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη αιτιολογούν τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβryo. Δεν υπάρχουν επαρκείς και ικανοποιητικά ελεγχόμενες μελέτες όσον αφορά τις εγκύους. Η ασφάλεια του Pcedex κατά τη διάρκεια των ωδινών και του τοκετού δεν έχει μελετηθεί. Παρά ταύτα, μετά από υποδόρια χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε αρουραίους σε δόσεις έως 200 μg/kg, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις από την 5<sup>η</sup> έως την 16<sup>η</sup> ημέρα της κυοφορίας, ενώ, ομοίως, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις, από την 6<sup>η</sup> έως την 18<sup>η</sup> ημέρα της κυοφορίας, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου σε κουνέλια, σε δόσεις έως 96 μg/kg. Ωστόσο, τοξικότητα στο έμβryo, όπως αποδεικνύεται από τις αυξημένες μετεμφυτευτικές απώλειες και από τον μειωμένο αριθμό ζώντων νεογνών, παρατηρήθηκε στους αρουραίους μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης 200 μg/kg. Σε άλλη αναπαραγωγική μελέτη, η υποδόρια χορήγηση 8 και 32 μg/kg δεξμεδετομιδίνης σε κυοφορούντες αρουραίους από την 16<sup>η</sup> της κύησης έως τον θηλασμό επέφερε μείωση του βάρους των νεογνών, ενώ η χορήγηση δόσης 32 μg/kg είχε εμβρυοτοξική και εμβρυοκτόνο επίδραση στα νεογνά δεύτερης γενιάς. Επιπλέον, αναφέρεται ότι δεν είναι γνωστό εάν το Pcedex απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Μετά από εξέταση των διαθέσιμων στοιχείων, η CVMP συμφώνησε ως προς τη συνάφεια του συγκεκριμένου προληπτικού μέτρου και εισηγήθηκε την ακόλουθη σύσταση:

Σε περίπτωση που το προϊόν χειρίζονται εγκυμονούσες γυναίκες, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερες προφυλάξεις ώστε να αποφεύγεται τυχόν αυτοένεση, διότι μετά από τυχαία συστημική έκθεση ενδέχεται να εκδηλωθούν συσπάσεις της μήτρας και μείωση της αρτηριακής πίεσης του εμβρύου.

## 2.5 Συμβουλή προς τους ιατρούς

Η CVMP έκρινε ότι η προτεινόμενη συμβουλή προς τους ιατρούς καταγράφει τις συνηθέστερες φαρμακολογικές επιδράσεις των αγωνιστών των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, όπως προκύπτει και από τις συνοπτικές εκθέσεις για τα ανώτατα όρια καταλοίπων (MRL) που αναφέρονται στην παράγραφο 2.1.

Έχουν αναφερθεί κοιλιακές αρρυθμίες, κατά πάσα πιθανότητα μετά από τυχαία αυτοένεση, ωστόσο στη δημοσιευμένη έκθεση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο (Hoyer, M.J., 2006) δεν αναφέρονται κοιλιακές αρρυθμίες. Είναι σαφές ότι η πρόταση θεωρήθηκε προληπτικό μέτρο που αφορά όλους τους αγωνιστές των α2-αδρενεργικών υποδοχέων και επομένως δεν συνδέεται με ένα συγκεκριμένο προϊόν ή ουσία. Αυτός θεωρήθηκε ο κατάλληλος τρόπος διατύπωσης της εν λόγω συμβουλής προς τους ιατρούς.

Θεωρήθηκε, επίσης, ότι με τον όρο τοξικότητα υποδηλώνεται υπερδοσολογία και, δεδομένου ότι η συνθήκη αυτή δεν ισχύει πάντα, συμφωνήθηκε τροποποίηση.

Επιπλέον, η CVMP εξέτασε σύσταση για συμπερίληψη ενός προτεινόμενου αντιδότου (της ατιπαμεζόλης) το οποίο δεν έχει εγκριθεί για χρήση στον άνθρωπο αλλά, δεδομένων των επιφυλάξεων της ως προς τη σύστασης μιας αποκλειστικά πειραματικής θεραπείας, έκρινε ότι τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

Μετά από εξέταση του ζητήματος, η CVMP κατέληξε στην ακόλουθη σύσταση:

<Η ουσία> είναι αγωνιστής των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, τα συμπτώματα που ενδέχεται να εκδηλωθούν μετά από την απορρόφησή της περιλαμβάνουν κλινικές επιδράσεις όπως δοσοεξαρτώμενη καταστολή, αναπνευστική καταστολή, βραδυκαρδία, υπόταση, ξηροστομία και υπεργλυκαιμία. Έχουν επίσης αναφερθεί κοιλιακές αρρυθμίες.

Τα αναπνευστικά και αιμοδυναμικά συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

## 3. Συμπεράσματα

Μετά από εξέταση των κινδύνων για την ανθρώπινη υγεία, των προτεινόμενων προληπτικών μέτρων και των πληροφοριών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CVMP έκρινε ότι οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να συμπεριληφθούν στη βιβλιογραφία των σχετικών προϊόντων εντός εύλογου χρονικού διαστήματος:

1. Σε περίπτωση τυχαίας πρόσληψης από το στόμα ή αυτοένεσης, αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και επιδείξτε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης, αλλά ΜΗΝ ΟΔΗΓΕΙΤΕ διότι ενδέχεται να επέλθει καταστολή και μεταβολές στην αρτηριακή πίεση.
2. Αποφεύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους.
3. Πλένετε αμέσως την εκτεθειμένη περιοχή του δέρματος με άφθονο νερό.
4. Αφαιρείτε τα ρούχα που έχουν μολυνθεί και βρίσκονται σε άμεση επαφή με το δέρμα.
5. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής του προϊόντος με τα μάτια, ξεβγάλετε με άφθονο τρεχούμενο νερό. Εάν εκδηλωθούν συμπτώματα, αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
6. Σε περίπτωση που το προϊόν χειρίζονται εγκυμονούσες γυναίκες, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερες προφυλάξεις ώστε να αποφεύγεται τυχόν αυτοένεση, διότι μετά από τυχαία συστηματική έκθεση ενδέχεται να εκδηλωθούν συσπάσεις της μήτρας και μείωση της αρτηριακής πίεσης του εμβρύου.
7. Συμβουλή προς τους ιατρούς:  
<Η ουσία> είναι αγωνιστής των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, τα συμπτώματα που ενδέχεται να εκδηλωθούν μετά από την απορρόφησή της περιλαμβάνουν κλινικές επιδράσεις όπως δοσοεξαρτώμενη καταστολή, αναπνευστική καταστολή, βραδυκαρδία, υπόταση, ξηροστομία και υπεργλυκαιμία. Έχουν επίσης αναφερθεί κοιλιακές αρρυθμίες. Τα αναπνευστικά και αιμοδυναμικά συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

Η CVMP αποφάσισε ότι οι προτεινόμενες γενικές διατυπώσεις που αφορούν τα προληπτικά μέτρα αντανάκλουν τις οριστικές συστάσεις που δίνονται σε απάντηση προς την κοινοποίηση που διαβιβάστηκε από τις Κάτω Χώρες. Εν κατακλείδι, τα προληπτικά μέτρα πρέπει να συμπεριληφθούν στη βιβλιογραφία των σχετικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αγωνιστές των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων.

Επιπλέον, η CVMP προτείνει τη συμπερίληψη των συμπεφωνημένων διατυπώσεων που αφορούν τα προληπτικά μέτρα για τους αγωνιστές των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων στη σχετική κατευθυντήρια γραμμή για την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, προς εφαρμογή σύμφωνα με το εθνικό ρυθμιστικό πλαίσιο.

Η CVMP κατέληξε ότι οι επιστημονικές συστάσεις που αφορούν τα προληπτικά μέτρα ισχύουν και για άλλα ενέσιμα προϊόντα που περιέχουν αγωνιστές των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων.

Τέλος, όσον αφορά τον επείγοντα χαρακτήρα του θέματος, η CVMP έκρινε ότι τα προϊόντα που περιέχουν αγωνιστές των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων κυκλοφορούν στην αγορά επί μεγάλο χρονικό διάστημα και, ως εκ τούτου, η λήψη έκτακτων μέτρων δεν είναι ανάλογη, παρά την σαφή αναγκαιότητα των νέων αυτών διατυπώσεων.