

ANEXO I

**PAÍS, NOMBRE DE FANTASÍA DEL PRODUCTO, PRINCIPIO ACTIVO,
NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN,
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN AFECTADO POR
EL PROCEDIMIENTO**

País	Nombre de fantasía del producto	Principio activo	Número de autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización
AT	Rompun	Xilazina	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xilazina	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
AT	Domosedan	Detomidina	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAJOS
AT	Domitor	Medetomidina	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAJOS
BE	Rompun 2%	Xilazina clorhidrato	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruselas, BÉLGICA
BE	Rompun Droge Stof	Xilazina clorhidrato	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruselas, BÉLGICA
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidina clorhidrato	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BÉLGICA
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidina clorhidrato	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BÉLGICA
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidina clorhidrato	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BÉLGICA
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidina	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidina clorhidrato	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Xilazina clorhidrato	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAJOS
CZ	Sedivet 1%	Romifidina clorhidrato	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALEMANIA
CZ	Domosedan inj.	Detomidina clorhidrato	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BÉLGICA
DE	Sedivet	Romifidina clorhidrato	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GMBH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANIA
DE	Rompun TS	Xilazina clorhidrato	6293723.00.00	BayerVital GMBH, 51368 Leverkusen, ALEMANIA
DE	Rompun 2%	Xilazina clorhidrato	6293841.00.00	Bayer Vital GMBH, 51368 Leverkusn, ALEMANIA
DE	Domosedan	Detomidina clorhidrato	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ALEMANIA

País	Nombre de fantasía del producto	Principio activo	Número de autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización
DE	Domitor	Medetomidina clorhidrato	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ALEMANIA
DE	Xylazin 2%	Xilazina clorhidrato	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, ALEMANIA
DK	Sedivet Vet.	Romifidina	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANIA
DK	Rompun Vet.	Xilazina	05669	Bayer A/S, Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xilazina	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidina	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A. Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, ESPAÑA
ES	Domosedan	Detomidina clorhidrato	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPAÑA
ES	Domitor	Medetomidina clorhidrato	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPAÑA
FI	Rompun vet	Xilazina clorhidrato	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, D-51368, Leverkusen, ALEMANIA
FI	Domosedan	Detomidina clorhidrato	8546	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo, FINLANDIA
FI	Domitor vet	Medetomidina clorhidrato	9501	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo, FINLANDIA
FR	Rompun 2%	Xilazina clorhidrato	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xilazina clorhidrato	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidina clorhidrato	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidina clorhidrato	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCIA
FR	Domitor	Medetomidina clorhidrato	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidina	46335/ 06-12-00	PFIZER GRECIA
GR	Rompun 2%	Xilazina	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xilazina	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNJET
GR	Sedivet	Romifidina	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., ALEMANIA
HU	Rompun	Xilazina	411/1991.	Bayer Hungária Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 50, HUNGRÍA

País	Nombre de fantasía del producto	Principio activo	Número de autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización
HU	Domosedan	Detomidina clorhidrato	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGRÍA
HU	Domitor	Medetomidina clorhidrato	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGRÍA
HU	Primazin 2 % injection	Xilazina	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, THE PAÍSES BAJOS
IE	Sedivet	Romifidina	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, REINO UNIDO
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xilazina	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea, Co. Galway, IRLANDA
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazina	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDA
IE	Domosedan Injection	Detomidina clorhidrato	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDA
IE	Domitor Injection	Medetomidina clorhidrato	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDA
IS	Domosedan, vet.	Detomidina	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLANDIA
IS	Chanazine 2%, vet.	Xilazina	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDIA
IS	Chanazine 10%, vet.	Xilazina	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDIA
IS	Rompun, vet.	Xilazina	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, ALEMANIA
IT	Sedivet	Romifidina	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIA
IT	Rompum	Xilazina	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milán, ITALIA
IT	Rompum 2%	Xilazina	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milán, ITALIA
IT	Domosedan	Detomidina	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidina	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	Xilazina	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAJOS

País	Nombre de fantasía del producto	Principio activo	Número de autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización
LV	Domitor	Medetomidina	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAJOS
NL	Sedivet	Romifidina	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, PAÍSES BAJOS
NL	Xylalin	Xilazina	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAÍSES BAJOS
NL	Rompun droog	Xilazina	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAÍSES BAJOS
NL	Rompun	Xilazina	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAÍSES BAJOS
NL	Xylazine 5'+mg	Xilazina	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, PAÍSES BAJOS
NL	Aescoket Plus	Xilazina, ketamina, atropina	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, PAÍSES BAJOS
NL	Sedazine 20 Inj.	Xilazina	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, PAÍSES BAJOS
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xilazina	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAÍSES BAJOS
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xilazina	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAÍSES BAJOS
NL	Xylazine 20 Inj.	Xilazina	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, PAÍSES BAJOS
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xilazina	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAJOS
NL	Chanazine 2%	Xilazina	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
NL	Domosedan	Detomidina	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAJOS
NL	Domosedan	Detomidina	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAÍSES BAJOS
NL	Domosedan	Detomidina	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAÍSES BAJOS
NL	Domosedan	Detomidina	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAÍSES BAJOS

País	Nombre de fantasía del producto	Principio activo	Número de autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización
NL	Domosedan	Detomidina	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAÍSES BAJOS
NL	Domosedan	Detomidina	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAÍSES BAJOS
NL	Domitor	Medetomidina	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAJOS
NL	Domitor	Medetomidina	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAÍSES BAJOS
NO	Sedivet vet	Romifidina	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALEMANIA
NO	Rompun vet	Xilazina	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, ALEMANIA
PL	Sedivet 1%	Romifidina	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GMBH Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANIA
PL	Domosedan	Detomidina clorhidrato	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, FIN-0101, FINLANDIA
PL	Domitor	Medetomidina clorhidrato	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDIA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidina	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D. 06516 Carros Cedex, FRANCIA
PT	Domitor	Medetomidina	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidina	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2%	Xilazina	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aigualva-Cacém 2735-340 Aigualva, Cacém, Lisbon, PORTUGAL
PT	Rompun	Xilazina	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2% xylazine	Xilazina	161895/3 de 06.12.2002 (vencida)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449 JA WOERDEN, PAÍSES BAJOS

País	Nombre de fantasía del producto	Principio activo	Número de autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización
RO	Domosedan	Detomidina	221972/2 de 23.01.2004 (válida hasta 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BÉLGICA (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REINO UNIDO)
RO	Domitor	Medetomidina	221972/3 de 23.01.2004 (válida hasta 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BÉLGICA (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REINO UNIDO)
SE	Sedivet vet.	Romifidina clorhidrato	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GMBH Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANIA
SE	Rompun vet.	Xilazina clorhidrato	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidina clorhidrato	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDIA
SE	Domitor vet.	Medetomidina clorhidrato	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDIA
SK	Chanazine 2%	Xilazina	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
SL	Chanazine 2%	Xilazina	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, ESLOVENIA
SL	Domitor	Medetomidina	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, ESLOVENIA
SL	Domosedan	Detomidina	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, ESLOVENIA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidina	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, REINO UNIDO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidina clorhidrato	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidina clorhidrato	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, REINO UNIDO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidina clorhidrato	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, REINO UNIDO
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidina clorhidrato	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDIA

País	Nombre de fantasía del producto	Principio activo	Número de autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidina clorhidrato	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember, Road Harrow, Middlesex HA2 8AX, REINO UNIDO
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazina	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, REINO UNIDO
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xilazina	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, REINO UNIDO
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xilazina	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, REINO UNIDO

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción y antecedentes

Los productos que figuran en el Anexo I han sido aprobados en algunos Estados miembros para administración por vía parenteral y contienen los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 romifidina, xilazina, detomidina y medetomidina.

Estos productos se utilizan para la sedación o analgesia en diferentes especies. La mayoría se presentan en soluciones inyectables, aunque algunos se presentan en polvo para su disolución en agua y obtener una solución inyectable.

La autoridad reguladora competente en materia de medicamentos de uso veterinario en los Países Bajos, el *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Consejo de Evaluación de Medicamentos), *Bureau Diergeneesmiddelen*, notificó a la EMEA el 21 de agosto de 2006, de conformidad con el artículo 78, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE, su intención de modificar 21 autorizaciones de comercialización. Estas autorizaciones corresponden a medicamentos veterinarios que contienen como principio activo un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 (romifidina, xilazina, detomidina o medetomidina) y que han sido aprobados para administración por vía parenteral (inyectable). El objetivo de las modificaciones era añadir a la información sobre el producto una serie de medidas de precaución nuevas concernientes a la seguridad de los usuarios, así como información sobre reacciones adversas humanas.

Los datos de farmacovigilancia evaluados por la autoridad reguladora competente de los Países Bajos que determinaron su intención de modificar las autorizaciones fueron los derivados de una sospecha de reacción adversa (SRA) notificada en una persona que comunicó efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central aparecidos en los 3 días siguientes a la autoinyección accidental de Sedivet (Referencia: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alledaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskunde praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidentele zelfinjectie*. Tijdsch.for Diergeneeskunde deel 131 Maart atlevring 6 2006. EudraVigilance Veterinary N° Ref Caso NLBBD 1368).

Tomando como base la notificación enviada por la autoridad reguladora competente de los Países Bajos, el Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) estudió la posibilidad de incluir las siguientes medidas de precaución que le habían sido propuestas:

Medidas de precaución:

1. En caso de ingestión oral o autoinyección accidental, solicite atención médica de inmediato y muestre el prospecto a su médico, NO CONDUZCA, ya que pueden producirse sedación y cambios en la presión arterial.
2. Al manipular el producto, evite el contacto con la piel y utilice guantes impermeables.
3. En caso de contacto con la piel, lave inmediatamente la zona expuesta con agua abundante.
4. Si el producto cae accidentalmente en los ojos, lávelos con agua abundante. Si persiste la irritación, acuda al médico.
5. Quítese la ropa contaminada.
6. Las mujeres embarazadas no deben manipular el producto.
7. RECOMENDACIÓN PARA LOS MÉDICOS: <La sustancia> es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 cuya toxicidad puede causar efectos clínicos como sedación, depresión respiratoria y coma, bradicardia, hipotensión e hiperglucemia. Se han notificado también arritmias ventriculares. El tratamiento debe consistir en instaurar las medidas adecuadas.

Además, el CVMP estudió la inclusión de la siguiente información referente a las reacciones adversas humanas:

- No se descartan irritación, sensibilización, dermatitis de contacto ni efectos sistémicos después del contacto con la piel.

El CVMP, en su reunión de 12-14 de septiembre de 2006, inició un procedimiento para evaluar la cuestión, de conformidad con el artículo 78, apartado 3, de la Directiva 2001/82/CE, en relación con esos productos. El 14 de septiembre de 2006, decidió comunicar a los titulares de las autorizaciones de comercialización (Titulares) afectados, las medidas de precaución propuestas y la información sobre reacciones adversas humanas, y les invitó a comentar y justificar sus contrapropuestas antes del 16 de octubre de 2006.

Los datos de farmacovigilancia evaluados fueron los derivados de una sospecha de reacción adversa (SRA) notificada en una persona que comunicó efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central (Hoyer, M.J., 2006). Se evaluaron también los datos confidenciales presentados por los Titulares en apoyo de los productos investigados en esos estudios. Asimismo, se consideraron los resultados de un estudio europeo de agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2.

El CVMP consideró también en la evaluación científica otros datos publicados.

El 3 de junio de 2008, la Comisión Europea solicitó al Comité que completara el procedimiento para tener en cuenta todas las autorizaciones de comercialización de los 21 productos notificados en toda la UE.

Tras recibir esta solicitud, el CVMP, en la reunión celebrada los días 15-17 de julio de 2008, reinició el procedimiento para evaluar los productos indicados por los Estados miembros e invitó a los Titulares a comentar y presentar sus contrapropuestas antes del 16 de septiembre de 2008. No se presentaron datos nuevos de importancia.

Por consiguiente, el CVMP acordó en su sesión plenaria de julio de 2008, el 16 de julio de 2008, completar el procedimiento conforme al artículo 78 de la Directiva 2001/82/CE, modificada, para todas las autorizaciones de comercialización mantenidas en la UE para los 21 productos que contienen un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 inicialmente notificados y en consecuencia revisar el dictamen inicial.

El 16 de julio de 2008, se aprobó una lista modificada de preguntas dirigidas a los titulares de las autorizaciones de comercialización afectados por el procedimiento.

2. Discusión

Las medidas de precaución propuestas se refieren a varias cuestiones de seguridad para el usuario relativas, en concreto, a los efectos sistémicos de sedación e hipotensión, al contacto con la piel, al contacto con los ojos y a los riesgos para las mujeres embarazadas. En la recomendación para los médicos se enumeran los posibles efectos clínicos y el tratamiento sugerido.

En el procedimiento de reconocimiento mutuo relativo a otro producto —Sedaxylan— que contiene un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 se hizo en su día una evaluación de la seguridad para el usuario. Dicha evaluación dio lugar a una serie de medidas de precaución, acordadas en ese momento por todos los Estados miembros concernidos y por el solicitante .

Ese conjunto de medidas de precaución ha servido como base para las propuestas presentadas por la autoridad reguladora competente de los Países Bajos en el procedimiento actual, de conformidad con el artículo 78 de la Directiva 2001/82/CE, modificada.

En los apartados siguientes se evalúa por separado cada una de las medidas de precaución propuestas, así como la información sobre reacciones adversas humanas.

2.1 Efecto sistémico de sedación e hipotensión

Aunque no se conocía la exposición exacta (dosis) por inyección accidental en la reacción adversa notificada en una persona (Hoyer, M.J., 2006), se concluyó que los efectos clínicos observados —*el día 1, pérdida del conocimiento (recuperable), alucinaciones, disminución de la frecuencia cardiaca e hipotensión, vasoconstricción y vasodilatación; y el día 2, somnolencia, cefalea leve, pérdida de memoria y cansancio*— podían atribuirse al producto (Sedivet). Se calculó que la exposición máxima fue de 0,3 ml de Sedivet (3 mg de romifidina). No se notificó exposición oral.

El CVMP consideró también los informes resumidos de los límites máximos de residuos (LMR) publicados sobre xilazina, detomidina y romifidina. Considerando que pueden aparecer efectos sistémicos en el ser humano con dosis más bien bajas de romifidina (0,2 mg/persona), el CVMP concluyó que los efectos experimentados por una persona que se inyectó accidentalmente un máximo de 0,3 ml de Sedivet (3 mg de romifidina) podían atribuirse al principio activo del producto. La xilazina causó sedación, relajación muscular y analgesia tras la exposición a una dosis única por vía intravenosa de 0,27 ó 0,68 mg/kg de peso corporal o a una dosis única por vía oral de 0,54 mg/kg de peso corporal. La medetomidina, estructuralmente relacionada con la detomidina, en una dosis intravenosa de 0,67 µg/kg de peso corporal, causó hipotensión y sedación, efecto que duró al menos 8 horas, según se indica en el informe resumido de LMR referente a la detomidina.

El CVMP consideró justificada la extrapolación de las recomendaciones propuestas a otros agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, puesto que todos ellos tienen el mismo mecanismo de acción farmacológico y algunos han mostrado efectos similares en el ser humano.

Las medidas de precaución propuestas se consideraron pertinentes y proporcionadas, ya que se refieren a los efectos clínicos, previsibles dependiendo de la cantidad inyectada o ingerida, y ponen de relieve uno de los mayores peligros para el profesional veterinario tras la autoinyección o ingestión de ese tipo de producto: el efecto sedante combinado con la conducción.

Por consiguiente, el CVMP decidió hacer la siguiente recomendación:

En caso de ingestión oral o autoinyección accidental, solicite atención médica de inmediato y muestre el prospecto a su médico, **NO CONDUZCA**, ya que pueden producirse sedación y cambios en la presión arterial.

2.2 Contacto con la piel

En la reacción adversa notificada en una persona no se facilitó información sobre la exposición cutánea (Hoyer, M.J., 2006).

En el procedimiento de reconocimiento mutuo para Sedaxylan, se evaluó la seguridad para el usuario. En general, se concluyó que la xilazina clorhidrato produce una irritación moderada de la piel humana tras la exposición prolongada, aunque no se han notificado casos de irritación cutánea ni de sensibilización a la xilazina. Se concluyó que no podían descartarse efectos sistémicos tras la exposición cutánea, lo que dio lugar a la recomendación propuesta, que fue acordada por todos los Estados miembros concernidos y el solicitante.

En los informes resumidos de LMR referentes a xilazina y romifidina, se indica que no se ha determinado el potencial de sensibilización cutánea de esos compuestos. En el informe resumido de LMR referente a la detomidina no se menciona este aspecto. En el resumen de las características del producto (RCP) de un medicamento de uso humano, Catapresan, que contiene clonidina (inyectable y comprimidos), un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, las reacciones adversas cutáneas tras exposición por vía desconocida que se mencionan son exantema, urticaria, prurito y caída del cabello, con una tasa de incidencia de 1/100 – 1/10000 pacientes.

El CVMP consideró la información presentada por uno de los titulares de autorización de comercialización en relación con las características del producto referentes a la sensibilización y la dermatitis de contacto. Estos efectos no se habían comunicado nunca después del uso del producto (detomidina). En cuanto a la información sobre la hipersensibilidad por contacto a la detomidina y a 10 estudios realizados tras exposición subcutánea, intramuscular o intravenosa, el Titular concluyó que el riesgo de sensibilización y dermatitis de contacto es mínimo.

El CVMP asimismo tomó en cuenta los datos patentados y presentados por otro Titular relativos a tres de los productos.

Tras considerar todos los datos disponibles, el CVMP concluyó que las medidas de precaución propuestas en relación con el contacto con la piel parecen adecuadas. A falta de datos suficientes procedentes de los estudios sobre reacciones adversas humanas, el CVMP no apoyó la recomendación relativa a la adición de información sobre irritación, sensibilización, dermatitis de contacto y efectos sistémicos tras el contacto con la piel. Además, el artículo 78 de la Directiva 2001/82/CE se aplica únicamente a la adición de medidas de precaución en este procedimiento.

La recomendación de utilizar guantes para manipular el producto se consideró poco práctica para el veterinario. En cambio, la recomendación de lavar inmediatamente la piel expuesta sí se consideró una medida sensata y proporcionada, al igual que la recomendación de quitarse la ropa contaminada en ausencia de estudios de exposición a largo plazo en el ser humano.

En conclusión, el CVMP decidió incluir las siguientes recomendaciones:

Evitar el contacto con la piel, los ojos y las mucosas.

En caso de contacto con la piel, lave inmediatamente la zona expuesta con agua abundante.

Quítese la ropa contaminada que esté en contacto directo con la piel.

2.3 Contacto con los ojos

En la reacción adversa notificada en una persona no se facilitó información sobre exposición ocular (Hoyer, M.J., 2006).

El CVMP consideró los datos publicados sobre toxicidad sistémica tras la exposición ocular de una persona a xilazina clorhidrato; sobre toxicidad para la córnea de xilazina y clonidina, en combinación con ketamina, en ratas, y sobre aparición de una catarata reversible aguda inducida por la xilazina y por la anestesia con ketamina-xilazina en ratas y ratones.

Se notificó la absorción sistémica de xilazina en una persona tras la exposición ocular por irrigación de los ojos con la sustancia. Estos resultados se consideraron relevantes para la exposición más habitual que se produce cuando un medicamento salpica accidentalmente los ojos; por ejemplo, cuando una jeringa se separa de la aguja.

Se consideró complicado valorar si los resultados referentes a los efectos de la xilazina en la córnea observados en los estudios realizados en ratones y ratas podían extrapolarse al ser humano. En todo caso, se consideraron suficientes para respaldar una advertencia acerca de la exposición ocular y recomendaciones sobre la manera de actuar en caso de exposición ocular accidental.

Tras valorar los datos y los comentarios de los Titulares, el CVMP decidió hacer la siguiente recomendación:

Si el producto entra accidentalmente en contacto con los ojos, lávelos con agua abundante. Si aparece algún síntoma, acuda al médico.

2.4 Riesgos para las mujeres embarazadas

En la reacción adversa humana notificada no se facilitó información sobre los riesgos para las mujeres embarazadas (Hoyer, M.J., 2006).

El CVMP consideró los datos publicados sobre los efectos de la xilazina clorhidrato en la presión intrauterina en vacas, sobre el efecto oxitócico de la xilazina en el útero canino, sobre los efectos de la detomidina, la romifidina y la xilazina en la presión intrauterina y la sedación en el caballo, y sobre los efectos de la xilazina en la presión intrauterina, el riego sanguíneo uterino y la función cardiovascular y pulmonar materna y fetal en cabras gestantes.

Se sabe que la xilazina produce un efecto similar al de la oxitocina en el útero. Este efecto está reflejado en el RCP de Sedaxylan, en el que se incluye una advertencia para que el producto no se utilice en animales con gestación avanzada, sobre todo en vacas y gatas. Además, en el RCP de Sedaxylan se indica que no se han demostrado efectos teratógenos ni fetotóxicos.

En cuanto al informe resumido de LMR referente a la detomidina, los efectos de esta sustancia en vacas gestantes parecen menores que los descritos para la xilazina, mientras que en caballos tratados con 20 µg/kg de peso corporal, 4 de cada 10 gestaciones mostraron anomalías diversas de significado poco claro. En el informe resumido de LMR referente a la detomidina, se notificaron los resultados de dos estudios de teratología por vía oral (rata y conejo). En el estudio realizado en conejos, la detomidina no mostró efectos teratógenos ni fetotóxicos con dosis de hasta 2 mg/kg de peso corporal. El NOEL fue de 0,5 mg/kg de peso corporal al día basado en la toxicidad materna. En el estudio realizado en ratas, el NOEL de 0,1 mg/kg de peso corporal al día se basó en la toxicidad fetal y materna y la teratogenia. Estos dos niveles de dosis están por encima del NOEL para efectos farmacológicos agudos.

En el RCP del medicamento, Catapresin, se indica que el principio activo atraviesa la barrera hematoplacentaria. Precedex es un producto que contiene dexmedetomidina, el enantiómero activo de la medetomidina, que ha sido autorizado para uso humano en Estados Unidos. Se examinó la información del prospecto de Precedex incluido en la Solicitud de Nuevo Medicamento (NDA) aprobada en los Estados Unidos, en la que se indica que la dexmedetomidina únicamente debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios justifican el riesgo potencial para el feto. No se han realizado estudios suficientes y debidamente controlados en mujeres embarazadas. Tampoco se ha estudiado la seguridad de Precedex durante el parto. Sin embargo, no se han observado efectos teratogénicos tras la administración de dexmedetomidina en dosis subcutáneas de hasta 200 µg/kg en ratas entre el día 5 y el día 16 de gestación, y en dosis intravenosas de hasta 96 µg/kg en conejas entre el día 6 y el día 18 de gestación. En cambio, sí se observó toxicidad fetal, reflejada en un aumento de pérdidas tras la implantación y una reducción del número de crías vivas, en ratas que recibieron dosis subcutáneas de 200 µg/kg. En otro estudio sobre la reproducción en el que se administró dexmedetomidina por vía subcutánea a ratas gestantes desde el día 16 de gestación hasta el inicio de la lactancia, se observaron crías de menor peso con dosis de 8 y 32 µg/kg, así como toxicidad fetal y embriocida en la segunda generación de crías con una dosis de 32 µg/kg. Tampoco se sabe si Precedex se excreta en la leche humana.

Tras considerar los datos disponibles, el CVMP reconoció la importancia de esta medida de precaución y recomendó lo siguiente:

Si el producto es manipulado por mujeres embarazadas, deberán adoptarse precauciones especiales para evitar la autoinyección, puesto que se pueden producir contracciones uterinas y un descenso de la presión arterial fetal tras la exposición sistémica accidental.

2.5 Recomendación para los médicos

El CVMP consideró que en la recomendación propuesta para los médicos se relacionan los efectos farmacológicos más frecuentes de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, descritos en los informes resumidos de LMR citados en la sección 2.1.

Se señaló que se han descrito arritmias ventriculares, probablemente después de la autoinyección accidental, pero éstas no se mencionan en el informe publicado sobre la reacción adversa humana (Hoyer, M.J., 2006). Se consideró que la frase propuesta es claramente una medida de precaución aplicable a todos los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 y que, por tanto, no se refiere a un producto o sustancia en particular. Se estimó que lo más adecuado era recogerla como recomendación para los médicos.

Se consideró que el término toxicidad implica una sobredosis y, dado que no siempre será esa la causa, se decidió hacer una modificación.

El CVMP estudió también la recomendación de incluir una propuesta relativa al uso de un antídoto (atipamezol) no autorizado para uso humano y, aunque no es partidario de recomendar tratamientos utilizados sólo experimentalmente, concluyó que los síntomas debían recibir tratamiento.

Tras estudiar la cuestión, el CVMP decidió hacer la siguiente recomendación:

<La sustancia> es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 y los síntomas observados tras su absorción consisten en efectos clínicos como sedación proporcional a la dosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, sequedad de boca e hiperglucemia. Se han notificado también arritmias ventriculares.

Los síntomas respiratorios y hemodinámicos deben recibir tratamiento sintomático.

3. Conclusiones

El CVMP, tras considerar el riesgo para la salud humana, las medidas de precaución propuestas y la información sobre reacciones adversas humanas a la luz de los datos disponibles, concluyó que deben incluirse las advertencias citadas a continuación en la información de los productos en cuestión, en un plazo razonable:

1. En caso de ingestión oral o autoinyección accidental, solicite atención médica de inmediato y muestrele el prospecto a su médico, NO CONDUZCA, ya que pueden producirse sedación y cambios en la presión arterial.
2. Evite el contacto con la piel, los ojos o las mucosas.
3. En caso de contacto con la piel, lave inmediatamente la zona expuesta con agua abundante.
4. Quítese la ropa contaminada que esté en contacto directo con la piel.
5. Si el producto entra accidentalmente en contacto con los ojos, lávelos con agua abundante. Si aparece algún síntoma, acuda al médico.
6. Si el producto es manipulado por mujeres embarazadas, deberán adoptarse precauciones especiales para evitar la autoinyección, puesto que se pueden producir contracciones uterinas y un descenso de la presión arterial fetal tras la exposición sistémica accidental.
7. Recomendación para los médicos:
<La sustancia> es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 y los síntomas observados tras su absorción consisten en efectos clínicos como sedación proporcional a la dosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, sequedad de boca e hiperglucemia. Se han notificado también arritmias ventriculares. Los síntomas respiratorios y hemodinámicos deben recibir tratamiento sintomático.

El CVMP concluyó que las frases generales sobre las medidas de precaución son recomendaciones definitivas, hechas en respuesta a la notificación recibida de los Países Bajos. En conclusión, las medidas de precaución deben reflejarse en la información del producto de los medicamentos veterinarios en cuestión que contienen agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2.

Asimismo, el CVMP recomendó la inclusión de las frases acordadas sobre las medidas de precaución referentes a los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 en la directriz relativa al resumen de las características del producto, para su aplicación de conformidad con el marco reglamentario nacional.

El CVMP concluyó que estas recomendaciones científicas sobre medidas de precaución son aplicables también a otros productos inyectables que contengan agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2.

Finalmente, tras considerar la urgencia de la cuestión, el CVMP concluyó que, puesto que hay en el mercado productos que contienen agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 desde hace mucho tiempo, y aunque estas nuevas recomendaciones son claramente necesarias, no parece proporcionada la adopción de medidas urgentes.