

I LISA

**MENETLUSEGA SEOTUD RIIGID, RAVIMITE NIMETUSED, TOIMEAINED,
MÜÜGILOA NUMBRID JA MÜÜGILOA HOIDJAD**

Lüikesriik	Ravimi nimetus	Toimeaine	Müügiloa number	Müügiloa hoidja
Austria	Rompun	Ksülasiin	14840	Bayer Austria GmbH
Austria	Chanazine 2%	Ksülasiin	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galway, IIRIMAA
Austria	Domosedan	Detomidiin	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, MADALMAAD
Austria	Domitor	Medetomidiin	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, MADALMAAD
Belgia	Rompun 2%	Ksülasiinvesinikkloriid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brüssel, BELGIA
Belgia	Rompun Droge Stof	Ksülasiinvesinikkloriid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brüssel, BELGIA
Belgia	Domosedan 10 mg/ml	Detomidiinvesinikkloriid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIA
Belgia	Domitor 1 mg/ml	Medetomidiinvesinikkloriid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIA
Belgia	Sedivet 10 mg/ml	Romifidiinvesinikkloriid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Brüssel, BELGIA
Küpros	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidiin	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
Tšehhi Vabariik	Domitor	Medetomidiinvesinikkloriid	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIA
Tšehhi Vabariik	Xylazine 2% Alfasan	Ksülasiinvesinikkloriid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78 3440 AB Woerden, MADALMAAD
Tšehhi Vabariik	Sedivet 1%	Romifidiinvesinikkloriid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, SAKSAMAA
Tšehhi Vabariik	Domosedan inj.	Detomidiinvesinikkloriid	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIA
Saksamaa	Sedivet	Romifidiinvesinikkloriid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, SAKSAMAA
Saksamaa	Rompun TS	Ksülasiinvesinikkloriid	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, SAKSAMAA
Saksamaa	Rompun 2%	Ksülasiinvesinikkloriid	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, SAKSAMAA
Saksamaa	Domosedan	Detomidiinvesinikkloriid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, SAKSAMAA
Saksamaa	Domitor	Medetomidiinvesinikkloriid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, SAKSAMAA

Liikmesriik	Ravimi nimetus	Toimeaine	Müügiloa number	Müügiloa hoidja
Saksamaa	Xylazin 2%	Ksülasiinvesinikkloriid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, SAKSAMAA
Taani	Sedivet Vet.	Romifidiin	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, SAKSAMAA
Taani	Rompun Vet.	Ksülasiin	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
Hispaania	Rompun	Ksülasiin	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
Hispaania	Sedivet	Romifidiin	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n. 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, HISPAANIA
Hispaania	Domosedan	Detomidiinvesinikkloriid	9059 I	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), HISPAANIA
Hispaania	Domitor	Medetomidiinvesinikkloriid	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), HISPAANIA
Soome	Rompun vet	Ksülasiinvesinikkloriid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, SAKSAMAA
Soome	Domosedan	Detomidiinvesinikkloriid	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, SOOME
Soome	Domitor vet	Medetomidiinvesinikkloriid	9501	Orion oyj P.O. Box 65, 02201 Espoo SOOME
Prantsusmaa	Rompun 2%	Ksülasiinkloorhüdraat	255	BAYER SANTE
Prantsusmaa	Rompun Lyophilise	Ksülasiinkloorhüdraat	8061	BAYER SANTE
Prantsusmaa	Domosedan	Detomidiinkloorhüdraat	10076	PFIZER
Prantsusmaa	Sedivet	Romifidiinkloorhüdraat	11004	BOEHRINGER INGELHEIM PRANTSUSMAA
Prantsusmaa	Domitor	Medetomidiinkloorhüdraat	10718	PFIZER
Kreeka	Domitor	Medetomidiin	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
Kreeka	Rompun 2%	Ksülasiin	19605/23-06-93	ALAPIS
Kreeka	Chanazine	Ksülasiin	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
Kreeka	Sedivet	Romifidiin	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., SAKSAMAA
Ungari	Rompun	Ksülasiin	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, UNGARI
Ungari	Domosedan	Detomidiinvesinikkloriid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGARI
Ungari	Domitor	Medetomidiinvesinikkloriid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd. 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGARI

Lüikmesriik	Ravimi nimetus	Toimeaine	Müügiloa number	Müügiloa hoidja
Ungari	Primazin 2 % injection	Ksülasiiin	743/1997.	Alfasan International B.V. 3449 JA Woerden, MADALMAAD
Iirimaa	Sedivet	Romifidiin	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Bracknell Berkshire RG12 8YS, ÜHENDKUNINGRIIK
Iirimaa	Chanazine 2% Solution for Injection	Ksülasiiin	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IIRIMAA
Iirimaa	Chanazine 10% Solution for Injection	Ksülasiiin	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IIRIMAA
Iirimaa	Domosedan Injection	Detomidiinvesinikkloriid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IIRIMAA
Iirimaa	Domitor Injection	Medetomidiinvesinikkloriid	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IIRIMAA
Island	Domosedan, vet.	Detomidiin	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, SOOME
Island	Chanazine 2%, vet.	Ksülasiiin	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
Island	Chanazine 10%, vet.	Ksülasiiin	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
Island	Rompun, vet.	Ksülasiiin	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, SAKSAMAA
Itaalia	Sedivet	Romifidiin	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITAALIA
Itaalia	Rompum	Ksülasiiin	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITAALIA
Itaalia	Rompum 2%	Ksülasiiin	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITAALIA
Itaalia	Domosedan	Detomidiin	100102	Orion
Itaalia	Domitor	Medetomidiin	100103	Orion Corporation Animal Health
Läti	Xylazine 2%	Ksülasiiin	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, MADALMAAD
Läti	Domitor	Medetomidiin	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, -3440 AB Woerden, MADALMAAD
Madalmaad	Sedivet	Romifidiin	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, MADALMAAD

Liikmesriik	Ravimi nimetus	Toimeaine	Müügiloa number	Müügiloa hoidja
Madalmaad	Xylalin	Ksülasiin	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c 2671 SB Naaldwijk, MADALMAAD
Madalmaad	Rompun droog	Ksülasiin	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, MADALMAAD
Madalmaad	Rompun	Ksülasiin	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80 3640 AB Mijdrecht, MADALMAAD
Madalmaad	Xylazine 5'+mg	Ksülasiin	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, MADALMAAD
Madalmaad	Aescoket Plus	Ksülasiin, ketamiin, atropiin	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35 5281 LJ Boxtel, MADALMAAD
Madalmaad	Sedazine 20 Inj.	Ksülasiin	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a 4321 GW Oudewater, MADALMAAD
Madalmaad	Rompun 2% Injectievloeistof	Ksülasiin	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, MADALMAAD
Madalmaad	A.A. Xylazine P.I.	Ksülasiin	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c 2671 SB Naaldwijk, MADALMAAD
Madalmaad	Xylazine 20 Inj.	Ksülasiin	10080	Kepro BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, MADALMAAD
Madalmaad	Xylasan 2% Pro Inj.	Ksülasiin	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, MADALMAAD
Madalmaad	Chanazine 2%	Ksülasiin	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IIRIMAA
Madalmaad	Domosedan	Detomidiin	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, MADALMAAD
Madalmaad	Domosedan	Detomidiin	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, MADALMAAD
Madalmaad	Domosedan	Detomidiin	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, MADALMAAD
Madalmaad	Domosedan	Detomidiin	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, MADALMAAD
Madalmaad	Domosedan	Detomidiin	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, MADALMAAD
Madalmaad	Domosedan	Detomidiin	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, MADALMAAD
Madalmaad	Domitor	Medetomidiin	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, MADALMAAD

Liikmesriik	Ravimi nimetus	Toimeaine	Müügiloa number	Müügiloa hoidja
Madalmaad	Domitor	Medetomidiin	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, MADALMAAD
Norra	Sedivet vet	Romifidiin	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, SAKSAMAA
Norra	Rompun vet	Ksülasiin	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, SAKSAMAA
Poola	Sedivet 1%	Romifidiin	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, SAKSAMAA
Poola	Domosedan	Detomidiinvesinikkloriid	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turu, 0101, SOOME
Poola	Domitor	Medetomidiinvesinikkloriid	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turu, 0101, SOOME
Portugal	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidiin	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, PRANTSUSMAA
Portugal	Domitor	Medetomidiin	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, Portugal
Portugal	Domosedan	Detomidiin	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
Portugal	Chanazine 2%	Ksülasiin	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbon, PORTUGAL
Portugal	Rompun	Ksülasiin	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
Rumeenia	Xylazine 2% xylazine	Ksülasiin	161895/3 of 06.12.2002 (aegunud)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, JA Woerden, MADALMAAD
Rumeenia	Domosedan	Detomidiin	221972/2 of 23.01.2004 (kehtiv kuni 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIA (Muutus IA, 1 on menetlemisel– Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, ÜHENDKUNINGRIIK)
Rumeenia	Domitor	Medetomidiin	221972/3 of 23.01.2004 (kehtiv kuni 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIA (Muutus IA, 1 on menetlemisel– Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, ÜHENDKUNINGRIIK)

Liikmesriik	Ravimi nimetus	Toimeaine	Müügiloa number	Müügiloa hoidja
Rootsi	Sedivet vet.	Romifidiinvesinikkloriid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173,-55218 Ingelheim, SAKSAMAA
Rootsi	Rompun vet.	Ksülasiinvesinikkloriid	8534	Bayer HealthCare AG
Rootsi	Domosedan vet.	Detomidiinvesinikkloriid	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Espoo, SOOME
Rootsi	Domitor vet.	Medetomidiinvesinikkloriid	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Espoo, SOOME
Slovakkia	Chanazine 2%	Ksülasiin	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IIRIMAA
Sloveenia	Chanazine 2%	Ksülasiin	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50 1000 Ljubljana, SLOVEENIA
Sloveenia	Domitor	Medetomidiin	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVEENIA
Sloveenia	Domosedan	Detomodine	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVEENIA
Ühend- kuningriik	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidiin	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Bracknell Berkshire RG12 8YS, ÜHENDKUNINGRIIK
Ühend- kuningriik	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidiinvesinikkloriid	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8 Box 65 Turu FIN-20101, SOOME
Ühend- kuningriik	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidiinvesinikkloriid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, ÜHENDKUNINGRIIK
Ühend- kuningriik	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidiinvesinikkloriid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ÜHENDKUNINGRIIK
Ühend- kuningriik	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidiin vesinikkloriid	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turu 20101, SOOME
Ühend- kuningriik	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidiinvesinikkloriid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ÜHENDKUNINGRIIK
Ühend- kuningriik	Chanazine 10% Solution for Injection	Ksülasiin	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ÜHENDKUNINGRIIK
Ühend- kuningriik	Chanazine 2% Solution for Injection	Ksülasiin	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ÜHENDKUNINGRIIK

Liikmesriik	Ravimi nimetus	Toimeaine	Müügiloa number	Müügiloa hoidja
Ühend- kuningriik	Rompun 2% w/v süstelahus	Ksülasiin	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury Berkshire RG14 1JA, ÜHENDKUNINGRIIK

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

1. Sissejuhatus ja taust

I lisa loetletud alfa-2-adrenoretseptorite agoniste romifidiini, ksülasiini, detomidiini ja medetomidiini sisaldavad ravimid on mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis saanud müügiloa parenteraalseks kasutamiseks.

Nimetatud ravimeid kasutatakse mitmel loomaliigil sedatiivse ja analgeetilise vahendina. Enamik neist ravimiteist on saadaval valmis süstelahuse kujul, mõned süstelahuse valmistamise pulbrina turustatavad ravimid tuleb enne manustamist süstevees lahustada.

Madalmaade veterinaarravimitega tegelev pädev asutus *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (ravimite hindamise nõukogu) *Bureau Diergeneesmiddelen* teatas 21. augustil 2006 direktiivi 2001/82/EÜ (mida on muudetud direktiiviga 2004/28/EÜ) artikli 78 lõike 1 kohaselt Euroopa Raviametile oma kavatsusest muuta kahekümne ühe, toimeainena alfa-2-adrenoretseptorite agonisti (romifidiin, ksülasiin, detomidiin või medetomidiin) sisaldava parenteraalselt (süstitava) teel manustatava ravimi müügiluba. Muudatuste eesmärk oli lisada ravimiinfosse mitu kasutajaohutust käsitlevat ettevaatusabinõu ning teavet inimestel esineda võivate kõrvaltoimete kohta.

Madalmaade pädeva asutuse hinnatud ravimiohutuse järelevalve andmed, mille alusel kõnealune asutus soovis muuta ravimite müügilubasid, on kirjanduses avaldatud kahtlus inimestel esineda võivate kõrvaltoimete kohta. Need seisnesid südame-veresoonkonna ja kesknärvisüsteemi toimetes pärast veterinaarravimi Sedivet juhuslikku iseendale manustamist (viide: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alleedaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskunde praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidente zelfinjectie*. Tijdsch. for Diergeneeskunde deel 131 Maart atlevring 6 2006. EudraVigilance Veterinary Case Ref No NLBBD 1368).

Madalmaade pädeva asutuse saadetud kirja alusel arutas veterinaarravimite komitee järgmisi ettevaatusabinõusid.

Ettevaatusabinõud

1. Juhuslikul ravimi allaneelamisel või iseendale süstimisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake talle pakendi infolehte või etiketti. ÄRGE JUHTIGE LIIKLUSVAHENDIT, sest ravim võib põhjustada uimasust ja vererõhu muutusi.
2. Vältige ravimi kokkupuudet nahaga ja kandke ravimi käsitsemisel läbilaskmatust materjalist kindaid.
3. Peske ravimiga kokkupuutunud nahk kohe rohke veega puhtaks.
4. Juhuslikul ravimi silma sattumisel loputage silmi rohke puhta veega. Ärrituse püsimisel pöörduge arsti poole.
5. Võtke ravimiga saastunud riided kohe seljast ära.
6. Rasedad ei tohi seda ravimit käsitseda.
7. NÕUANNE ARSTIDELE: <Toimeaine> on alfa-2-adrenoretseptorite agonist, mis võib põhjustada selliseid kliinilisi mürgistusnähte, nagu sedatsioon, respiratoorne depressioon ja kooma, bradükardia ja hüpotensioon ning hüperglükeemia. Samuti on täheldatud ventrikulaarseid arütmiaid. Ravi on toetav, vajaduse korral koos sobivate intensiivravi võtete kasutamisega.

Lisaks sellele arutas veterinaarravimite komitee veel järgmisi inimestel esinevaid kõrvaltoimeid.

- Pärast kokkupuudet nahaga võivad tekkida nahaärritus, sensitisatsioon, kontaktdermatiit ja süsteemseid toimeid.

2006. aasta 12.–14. septembri kohtumisel algatas veterinaarravimite komitee direktiivi 2001/82/EÜ artikli 78 lõike 3 kohaselt nimetatud ravimeid puudutavate asjaolude hindamismenetluse. 14. septembril 2006 otsustas veterinaarravimite komitee, et edastab pakutud ettevaatusabinõud ja teabe inimestel esineda võivate kõrvaltoimete kohta asjaomastele müügiloa hoidjatele. Müügiloa hoidjatel paluti saata oma märkused ja vastuargumendid hiljemalt 16. oktoobriks 2006.

Hinnatud ravimiohutuse järelevalve andmed hõlmasid kirjanduses avaldatud kahtlust inimestel esineda võivate kõrvaltoimete kohta, kusjuures teatatud oli südame-veresoonkonna ja kesknärvisüsteemi kõrvaltoimetest (Hoyer, M. J., 2006). Lisaks sellele hinnati kõiki müügiloa hoidjate esitatud asjakohaseid andmeid nimetatud uuringutes hinnatud ravimite kohta. Arvesse võeti ka üleeuroopalise alfa-2-agoniste käsitleva küsitluse tulemusi.

Lisaks võttis veterinaarravimite komitee oma teaduslikus hindamises arvesse ka muud avalikku teavet.

3. juunil 2008 palus Euroopa Komisjon veterinaarravimite komiteel viia menetlus lõpule, et võtta arvesse 21 nimetatud ravimi müügilubasid üle kogu Euroopa Liidu.

Selle nõude kohaselt taasalgatas veterinaarravimite komitee 2008. aasta 15.–17. juuli kohtumisel kõigi Euroopa Liidu liikmesriikides müügiluba omavate asjaomaste ravimite hindamismenetluse. Müügiloa hoidjatel paluti saata oma märkused ja vastuargumendid hiljemalt 16. septembriks 2008. Uusi olulisi andmeid ei esitatud.

Seetõttu otsustas veterinaarravimite komitee 2008. aasta juulikuu plenaaristungi 16. juuli kohtumisel lõpetada muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 78 kohane menetlus kõigi Euroopa Liidu liikmesriikides müügiluba omava 21 alfa-2-adrenoretseptorite agoniste sisaldava ravimi kohta ning vaadata läbi oma esialgne arvamus.

16. juulil 2008 võeti vastu müügiloa hoidjatele saadetavate küsimuste ülevaadatud nimekiri.

2. Arutelu

Pakutud ettevaatusabinõud on seotud mitme kasutajaohutuse probleemiga. Kasutajaohutust puudutavad süsteemne sedatiivne ja hüpotensiivne toime, ravimi sattumine nahale ja silma ning ohud rasedatele. Arstidele ette nähtud nõuandes on loetletud võimalikud kliinilised toimed ja soovitatav ravi.

Kasutajaohutust hinnati ühe teise ravimi – Sedaxylani – vastastikuse tunnustamise menetluse käigus. Kõnealune ravim sisaldab alfa-2-adrenoretseptorite agonisti. Selle hindamise alusel lisati ravimiinfose mitu ettevaatusabinõu, millega kõik asjaomased liikmesriigid ja müügiloa taotleja sel ajal nõustusid.

Nimetatud ettevaatusabinõud olidki aluseks Madalmaade pädeva asutuse ettepanekutele seoses muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 78 kohase menetlusega.

Järgnevalt on eraldi hinnatud kõiki pakutud ettevaatusabinõusid ja teavet inimestel esineda võivate kõrvaltoimete kohta.

2.1 Süsteemsed toimed, näiteks sedatsioon ja hüpotensioon

Ehkki kirjanduses avaldatud kõrvaltoime avaldumise kohta inimestel ravimi juhuslikul iseendale manustamisel (Hoyer, M. J., 2006) ei ole täpne kokkupuude (annus) teada, leiti siiski, et täheldatud kliiniline toime – *teadvuse kaotus (äratatav), hallutsinatsioonid, bradiükardia ja hüpotensioon, vasokonstriksioon ja vasodilatatsioon esimesel päeval ning uimasus, kerge peavalu, mälukaotus ja väsimus teisel päeval* – on seostatav selle ravimiga (Sedivet). Maksimaalseks kokkupuuteks hinnati 0,3 ml Sediveti (3 mg romifidiini). Andmed suukaudse kokkupuute kohta puuduvad.

Lisaks sellele võttis veterinaarravimite komitee arvesse koondaruandeid ksülasiini, detomidiini ja romifidiini ravimijääkide piirnormide (MRL) kohta. Et süsteemsed toimed võivad inimesel tekkida juba üsna väikeste romifidiini annuste korral (0,2 mg/isik), järeltas veterinaarravimite komitee, et kõrvaltoimed, mida täheldati endale juhuslikult maksimaalselt 0,3 ml Sediveti (3 mg romifidiini) süstinud inimesel, võivad olla seotud ravimi toimeainega. Ksülasiin kutsus pärast ühekordset intravenooset manustamist annuses 0,27 mg/kg või 0,68 mg/kg kehakaalu kohta ja pärast ühekordset suukaudset manustamist annuses 0,54 mg/kg kehakaalu kohta esile sedatsiooni, lihasrelaksatsiooni ja analgeesia. Medetomidiin, mis on keemiliselt väga sarnane detomidiiniga, põhjustas pärast intravenooset manustamist annuses 0,67 µg/kg kehakaalu kohta vähemalt 8 tundi kestva hüpotensiooni ja sedatsiooni, nagu nähtub detomidiini ravimijääkide piirnormide koondaruandest.

Veterinaarravimite komitee leidis, et pakutud hoiatuste kasutuselevõtmine ka teiste alfa-2-adrenoretseptorite agonistide puhul on põhjendatud, sest kõigil neil ravimitel on ühesugune farmakoloogiline toimemehhanism ja mitmete nende toimeainete korral on inimestel täheldatud sarnaseid toimeid.

Pakutud ettevaatusabinõusid peeti asjakohasteks ja proportsionaalseteks, sest need on seotud kliiniliste toimetega, mille teket võib suu kaudu või süstimise teel manustatud annuse põhjal eeldada. Kõrvaltoimed on seotud ühe kõige suurema ohuga, mis veterinaararstil selliste ravimite juhuslikul sissevõtmisel või süstimisel võib tekkida, s.t sedatiivse toimega liiklusvahendi juhtimise korral.

Seetõttu pidas veterinaarravimite komitee vajalikuks lisada järgmine hoiatus:

Ravimi juhuslikul allaneelamisel või iseendale süstimisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake talle pakendi infolehte või etiketti. **ÄRGE JUHTIGE LIIKLUSVAHENDIT**, sest ravim võib põhjustada uimasust ja vererõhu muutusi.

2.2 Ravimi kokkupuude nahaga

Inimestel esinenud kõrvaltoimete teatises (Hoyer, M. J., 2006) ei olnud andmeid ravimi kokkupuute kohta nahaga.

Kasutajaohutust hinnati Sedaxylani vastastikuse tunnustamise menetluse raames. Leiti, et ksülasiinvesinikkloriidil on pikaajase kokkupuute korral mõõdukas nahka ärritav toime, ehkki teated ksülasiini nahka ärritavast toimest ja sensitiseerimise põhjustavast toimest puudusid. Jõuti järeldusele, et süsteemset toimet ravimi kokkupuutel nahaga ei saa välistada. Selle tulemusena lepitakse kokku esitatud hoiatuse sõnastus, millega nõustusid kõik asjaomased liikmesriigid ja müügiloa taotleja.

Ksülasiini ja romifidiini ravimijääkide piirnormide koondaruannetes on märgitud, et nimetatud ühendeid ei ole naha sensitiseerimise põhjustada võiva toime suhtes testitud. Detomidiini ravimijääkide piirnormide koondaruanne ei käsitle seda teemat üldse. Inimravimi Catapresani toimeaine on samuti alfa-2-adrenoretseptorite agonist klonidiin (saadaval nii süstide kui ka tablettidena), kuid ravimi omaduste kokkuvõttes on pärast ravimiga teadmata viisil kokkupuudet tekkinud nahanähtudena loetletud nahalööve, urtikaaria, nahasügelus ja juuste väljalangemine. Nende kõrvaltoimete esinemissageduseks on patsientidel 1/100–1/10 000.

Veterinaarravimite komitee võttis arvesse ka ühe müügiloa hoidja esitatud teavet sensitiseerimise ja kontaktdermatiidi tekkevõimaluse kohta detomidiini kasutamisel. Neid toimeid ei olnud ravimi kasutamisel mitte kunagi täheldatud. Viidates paikse ülitundlikkuse andmete puudumisele detomidiini kasutamisel ja kümnele uuringule kokkupuute kohta pärast subkutaanset, intramuskulaarset või intravenooset manustamist, järeltas müügiloa hoidja, et sensitiseerimise ja kontaktdermatiidi tekkerisk on minimaalne.

Veterinaarravimite komitee võttis arvesse veel ühe müügiloa hoidja esitatud asjakohaseid andmeid kolme ravimi kohta.

Kõike ülaltoodut arvesse võttes järeldas veterinaarravimite komitee, et pakutud ettevaatusabinõud ravimi kokkupuutel nahaga on õigustatud. Kuna inimestel esinevate kõrvaltoimete uuringud ei andnud piisavalt asjakohaseid andmeid, ei toetanud veterinaarravimite komitee soovitus lisada ravimiinfosse teave nahaärrituse, sensitisatsiooni, kontaktdermatiidi ja süsteemsete toimete kohta pärast ravimi kokkupuudet nahaga. Lisaks sellele kohaldatakse direktiivi 2001/82/EÜ artiklit 78 üksnes ettevaatusabinõude lisamise puhul ravimiinfosse.

Soovitus kanda ravimi käsitsemisel kindaid peeti veterinaararsti jaoks ebapraktiliseks. Pikaajase kokkupuute uuringute puudumisel peeti siiski ratsionaalseks ja proportsionaalseks meetmeks soovitus pesta kohe pärast ravimi sattumist nahale asjaomast piirkonda rohke veega ning soovitus võtta seljast ära ravimiga saastunud riided.

Kokkuvõttes pidas veterinaarravimite komitee vajalikuks järgmise hoituse lisamist:

Vältige ravimi sattumist nahale, silma või limaskestadele.

Peske ravimiga kokkupuutunud nahapiirkonda kohe rohke veega.

Võtke seljast ära ravimiga saastunud riided, mis on otseses kokkupuutes nahaga.

2.3 Ravimi sattumine silma

Inimestel esinenud kõrvaltoimete teatises (Hoyer, M. J., 2006) ei olnud andmeid ravimi sattumise kohta silma.

Veterinaarravimite komitee võttis arvesse avalikkusele kättesaadavaid andmeid süsteemse toksilisuse kohta inimestel pärast ksülaasiinvesinikkloriidi sattumist silma, ksülaasiini ja klonidiini toksilist toimet (kombinatsioonis ketamiiniga) rottide silma sarvkestale ning ksülaasiini ja ketamiini-ksülaasiini anesteesia põhjustatud ägedat mõõduvat katarrakti rottidel ja hiirtel.

Inimestel on pärast silmade loputamist ksülaasiiniga täheldatud selle jõudmist süsteemsesse vereringesse. Antud leidu peeti ülekantavaks ka tavalisemale olukorrale, kus ravim võib kogemata silma pritsida, näiteks kui nõel tuleb süstla küljest lahti.

Veterinaarravimite komitee leidis, et on raske hinnata, kas hiirte ja rottide uuringutes täheldatud ksülaasiini toime silma sarvkestale omab tähendust ka inimeste puhul. Siiski peeti seda leidu piisavaks, et toetada ravimiinfosse hoiatuse lisamist ravimi sattumise kohta silma ning nõuandeid, mida sellisel juhul teha.

Võttes arvesse ülaltoodud andmeid ja müügiloa hoidjate märkusi, pidas veterinaarravimite komitee vajalikuks järgmise hoituse lisamist:

Ravimi juhuslikul sattumisel silma loputage silmi rohke puhta veega. Sümptomite püsimisel pöörduge arsti poole.

2.4 Ohud rasedatele

Inimestel esinenud kõrvaltoimete teatises (Hoyer, M. J., 2006) ei olnud andmeid ohtude kohta rasedatele.

Veterinaarravimite komitee võttis arvesse kirjanduses avaldatud andmeid ksülaasiinvesinikkloriidi intrauteriinset rõhku mõjutava toime kohta lehmadel, ksülaasiini üsasise ototoksilise toime kohta koertel, detomidiini, romifidiini ja ksülaasiini intrauteriinset rõhku mõjutava ja sedatsiooni tekitava toime kohta hobustel ning ksülaasiini toime kohta intrauteriinsele rõhule, emaka verevoolule, emasloomade ja loote südameveresoonekonnale ning kopsufunktsioonile tiinetel kitsedel.

Ksülaasiini oksütotsiini taoline toime on hästi tuntud. Seda toimet on käsitlenud ka Sedaxylani ravimi omaduste kokkuvõttes hoiatusena mitte manustada ravimit tiinetele loomadele, eriti lehmadele ja kassidele. Lisaks sellele märgitakse Sedaxylani ravimi omaduste kokkuvõttes, et ravimi kasutamisel ei ole teratogeenseid ega fetotoksilisi toimeid täheldatud.

Detomidiini ravimijääkide piirnõrmiide koondaruande põhjal näis detomidiini toime tiinetele lehmadele olevat väiksem kui ksülasiini toime, samas täheldati kümnest tiinest hobusest neljal, kellele manustati detomidiini annuses 20 µg/kg kehakaalu kohta, mitmeid ebaselge tähendusega arenguhäireid. Detomidiini ravimijääkide piirnõrmiide koondaruandes kirjeldatakse kaht suukaudse teratogeense toime uuringut (rotid ja küülikud). Küülikute uuringus ei täheldatud detomidiinil teratogeenset ega fetotoksilist toimet annuste puhul kuni 2 mg/kg kehakaalu kohta. Täheldatava toimeteta annus (NOEL) oli ema toksilisuse põhjal otsustades 0,5 mg/kg ööpäevas. Rottide uuringus oli loote ja ema toksilisuse ning teratogeensuse põhjal otsustades täheldatava toimeteta annus 0,1 mg/kg ööpäevas. Mõlemad nimetatud sisaldused on suuremad kui täheldatava toimeteta annus akuutse farmakoloogilise toime puhul.

Ravimi Catapresin omaduste kokkuvõttes on märgitud, et ravimi toimeaine läbib platsentaarbarjääri. Precedex on ravim, mis sisaldab deksmedetomidiini, medetomidiini aktiivset stereoisomeeri, mis on Ameerika Ühendriikides heakskiidetud inimravim. Võeti arvesse Precedexi pakendi etiketis sisalduvat teavet, mis kinnitati Ameerika Ühendriikides uue ravimi taotluse (*New Drug Application*, NDA) heakskiitmisel. Selle teabe kohaselt võib deksmedetomidiini kasutada raseduse ajal üksnes siis, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele. Adekvaatseid ja hästikontrollitud uuringuid rasedatel ei ole tehtud. Precedexi ohutust sünnitegevuse ja sünnituse ajal ei ole uuritud. Samas ei täheldatud teratogeenseid toimeid deksmedetomidiini subkutaansel manustamisel rottidele annuses kuni 200 µg/kg tiinuse 5.–16. päeval ega intravenoosel manustamisel küülikutele annuses kuni 96 µg/kg tiinuse 6.–18. päeval. Samas viitas lootele toksilise toime olemasolule tiinuse implantatsioonijärgsete katkemiste arvu suurenemine ja elussündimuse vähenemine, kui deksmedetomidiini manustati rottidele subkutaanselt annuses 200 µg/kg. Teises reproduktiivsusuuringus põhjustas deksmedetomidiini subkutaanne manustamine annuses 8 µg/kg ja 32 µg/kg rottidele alates tiinuse 16. päevast kuni imetamise lõpetamiseni järglaste kehakaalu vähenemist ning annuse 32 µg/kg korral loote- ja embrüotoksilisust järglaste teises põlvkonnas. Lisaks sellele on ravimi omaduste kokkuvõttes öeldud, et on teadmata, kas ravim eritub rinnapiima või mitte.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid, leidis veterinaarravimite komitee, et pakutud ettevaatusabinõude lisamine on asjakohane ja soovitas järgmise hoiatuse lisamist ravimiinfosse:

Eriti ettevaatlik tuleb ravimi juhuslikul endale manustamisel olla rasedatel naistel, sest ravimi süsteemne toime võib põhjustada emaka kokkutõmbeid ja loote vererõhu langust.

2.5 Nõuande arstidele

Veterinaarravimite komitee leidis, et pakutud nõuandes arstidele on esitatud kõige tüüpilisemad alfa-2-adrenoretseptorite agonistide farmakoloogilised toimed, mis on loetletud ka lõigus 2.1 viidatud ravimijääkide piirnõrmiide koondaruandes.

Väidetavalt on alfa-2-adrenoblokaatorite agonistide kasutamisel täheldatud ventrikulaarseid arütmiaid, tõenäoliselt pärast juhuslikku süstimist iseendale, ehkki seda toimet ei ole nimetatud avaldatud aruandes inimestel esinenud kõrvaltoimete kohta (Hoyer, M.J., 2006). Pakutud lauset võib pidada ettevaatusabinõuks, mis kehtib kõigi alfa-2-adrenoretseptorite agonistide kohta ja mis seetõttu ei ole seotud mõne kindla ravimi või ainega. Seetõttu peeti seda ka sobivaks viisiks taolise nõuande andmiseks arstidele.

Leiti, et termin “toksilisus” viitab üleannustamisele, kuid kuna alati ei pruugi nii olla, lepiti kokku muudetud sõnastuses.

Veel arutas veterinaarravimite komitee ettepanekut lisada nõuandesse ka soovitatav antidoot (atipamesool), mis ei ole inimravimina heaks kiidetud. Et ainult eksperimentaaluuringutes kasutatud ravi soovimine ei leidnud veterinaarravimite komitee heakskiitu, siis otsustati, et sümptomite tekkimisel tuleb piirduda sümptomaatilise raviga.

Kõike ülaltoodut arvesse võttes otsustas veterinaarravimite komitee järgmise nõuande kasuks arstidele:

<Toimeaine> on alfa-2-adrenoretseptorite agonist, mis võib süsteemse toime korral põhjustada selliseid kliinilisi nähte, nagu annusest sõltuv sedatsioon, respiratoorne depressioon, bradükardia, hüpotensioon, suukuivus ja hüperglükeemia. Samuti on täheldatud ventrikulaarseid arütmiaid. Respiratoorsete ja hemodünaamiliste sümptomite tekkimisel tuleb kasutada sümptomaatilist ravi.

3. Järeldused

Kaalunud olemasolevate andmete valguses ohte inimeste tervisele, pakutud ettevaatusabinõusid ja teavet inimestel esineda võivate kõrvaltoimete kohta, otsustas veterinaarravimite komitee, et mõistliku aja jooksul tuleb asjaomaste ravimite ravimiinfosse lisada järgmine teave.

1. Juhuslikul ravimi allaneelamisel või iseendale süstimisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake talle pakendi infolehte või etiketti. ÄRGE JUHTIGE LIIKLUSVAHENDIT, sest ravim võib põhjustada uimasust ja vererõhu muutusi.
2. Vältige ravimi sattumist nahale, silma või limaskestadele.
3. Peske ravimiga kokkupuutunud nahk kohe rohke veega puhtaks.
4. Võtke seljast ära ravimiga saastunud riided, mis on otseses kokkupuutes nahaga.
5. Juhuslikul ravimi silma sattumisel loputage silmi rohke puhta veega. Sümptomite püsimisel pöörduge arsti poole.
6. Eriti ettevaatlik tuleb ravimi juhuslikul endale manustamisel olla rasedatel naistel, sest ravimi süsteemne toime võib põhjustada emaka kokkutõmbeid ja loote vererõhu langust.
7. Nõuanne arstidele:
<Toimeaine> on alfa-2-adrenoretseptorite agonist, mis võib süsteemse toime korral põhjustada selliseid kliinilisi nähte, nagu annusest sõltuv sedatsioon, respiratoorne depressioon, bradükardia, hüpotensioon, suukuivus ja hüperglükeemia. Samuti on täheldatud ventrikulaarseid arütmiaid. Respiratoorsete ja hemodünaamiliste sümptomite tekkimisel tuleb kasutada sümptomaatilist ravi.

Veterinaarravimite komitee otsustas, et soovitatavad üldlauseid ettevaatusabinõude kohta on veterinaarravimite komitee lõplikud soovitusel vastusena Madalmaade pädeva asutuse ettepanekutele. Seega tuleb need ettevaatusabinõud märkida alfa-2-adrenoretseptorite agoniste sisaldavate asjaomaste veterinaarravimite ravimiinfosse.

Lisaks sellele soovib veterinaarravimite komitee lisada kõnealused kokkulepitud laused alfa-2-adrenoretseptorite agonistide kasutamisel rakendatavate ettevaatusabinõude kohta ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohasesse juhisesse, et neid rakendataks kooskõlas liikmesriikide õigusliku raamistikuga.

Veterinaarravimite komitee otsustas, et kõnealused teaduslikud soovitusel ettevaatusabinõude kohta kehtivad ka muude süstitavate ravimite puhul, mis sisaldavad alfa-2-adrenoretseptorite agoniste.

Nimetatud ettevaatusabinõude lisamise kiireloomulisuse kaalumisel otsustas veterinaarravimite komitee järgmist: kuna alfa-2-adrenoretseptorite agoniste sisaldavad ravimid on olnud turul juba pikka aega ja ehkki need ettevaatusabinõud on kindlasti vajalikud, ei pea veterinaarravimite komitee kiireloomulisi meetmeid muutuste sisseviimiseks proportsionaalseks võimaliku ohu suurusega.