

LIITE I

**MAA, VALMISTEEN KAUPPANIMI, VAIKUTTAVA AINE
MYYNTELUVAN NUMERO,
MYYNTELUVAN HALTIJA, JOTA MENETTELY KOSKEE**

Maa	Valmisteen kaupan nimi	Vaikuttava aine	Myyntiluvan numero	Myyntiluvan haltija
AT	Rompun	Ksylatsiini	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2 %	Ksylatsiini	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galway, IRELAND
AT	Domosedan	Detomidiini	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
AT	Domitor	Medetomidiini	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
BE	Rompun 2 %	Ksylatsiinihydrokloridi	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIUM
BE	Rompun Droge Stof	Ksylatsiinihydrokloridi	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIUM
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidiinihydrokloridi	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIUM
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidiinihydrokloridi	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIUM
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidiinihydrokloridi	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIUM
CY	Sedivet 1 % injektioneste, liuos 10mg/ml	Romifidiini	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidiinihydrokloridi	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIUM
CZ	Xylazine 2 % Alfasan	Ksylatsiinihydrokloridi	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. , P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, NETHERLANDS
CZ	Sedivet 1 %	Romifidiinihydrokloridi	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY
CZ	Domosedan inj.	Detomidiinihydrokloridi	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIUM
DE	Sedivet	Romifidiinihydrokloridi	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANY
DE	Rompun TS	Ksylatsiinihydrokloridi	6293723.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANY
DE	Rompun 2 %	Ksylatsiinihydrokloridi	6293841.00.00	Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANY
DE	Domosedan	Detomidiinihydrokloridi	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANY

Maa	Valmisteen kauppanimi	Vaikuttava aine	Myyntiluvan numero	Myyntiluvan haltija
DE	Domitor	Medetomidiinihydrokloridi	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANY
DE	Xylazin 2 %	Ksylatsiinihydrokloridi	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, GERMANY
DK	Sedivet Vet.	Romifidiini	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANY
DK	Rompun Vet.	Ksylatsiini	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Ksylatsiini	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidiini	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, ESPANJA
ES	Domosedan	Detomidiinihydrokloridi	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPANJA
ES	Domitor	Medetomidiinihydrokloridi	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPANJA
FI	Rompun vet	Ksylatsiinihydrokloridi	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, D-51368, Leverkusen, GERMANY
FI	Domosedan	Detomidiinihydrokloridi	8546	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo FINLAND
FI	Domitor vet	Medetomidiinihydrokloridi	9501	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo FINLAND
FR	Rompun 2 %	Ksylatsiiniikloorihydraatti	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Ksylatsiiniikloorihydraatti	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidiiniikloorihydraatti	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidiiniikloorihydraatti	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Medetomidiiniikloorihydraatti	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidiini	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2 %	Ksylatsiini	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Ksylatsiini	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	Romifidiini	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., GERMANY
HU	Rompun	Ksylatsiini	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, HUNGARY
HU	Domosedan	Detomidiinihydrokloridi	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGARY

Maa	Valmisteen kaupan nimi	Vaikuttava aine	Myyntiluvan numero	Myyntiluvan haltija
HU	Domitor	Medetomidinihydrokloridi	891/1999.	Pfizer Co. Ltd 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGARY
HU	Primazin 2 % injektioneste	Ksylatsiini	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, THE NETHERLANDS
IE	Sedivet	Romifidiini	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd Ellesfield Avenue Bracknell Berkshire RG12 8YS, UNITED KINGDOM
IE	Chanazine 2 % injektioneste, liuos	Ksylatsiini	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRELAND
IE	Chanazine 10 % injektioneste, liuos	Ksylatsiini	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRELAND
IE	Domosedan injektioneste	Detomidinihydrokloridi	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRELAND
IE	Domitor injektioneste	Medetomidinihydrokloridi	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRELAND
IS	Domosedan, vet.	Detomidini	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLAND
IS	Chanazine 2 %, vet.	Ksylatsiini	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ICELAND
IS	Chanazine 10 %, vet.	Ksylatsiini	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ICELAND
IS	Rompun, vet.	Ksylatsiini	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, D-51368, Leverkusen, GERMANY
IT	Sedivet	Romifidiini	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIA
IT	Rompum	Ksylatsiini	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIA
IT	Rompum 2 %	Ksylatsiini	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIA
IT	Domosedan	Detomidini	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidini	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2 %	Ksylatsiini	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, THE NETHERLANDS
LV	Domitor	Medetomidini	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, THE NETHERLANDS
NL	Sedivet	Romifidiini	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Xylalin	Ksylatsiini	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, THE NETHERLANDS

Maa	Valmisteen kaupan nimi	Vaikuttava aine	Myyntiluvan numero	Myyntiluvan haltija
NL	Rompun droog	Ksylatsiini	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, THE NETHERLANDS
NL	Rompun	Ksylatsiini	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, THE NETHERLANDS
NL	Xylazine 5'+mg	Ksylatsiini	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, THE NETHERLANDS
NL	Aescoket Plus	Ksylatsiini, ketamiini, atropiini	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, THE NETHERLANDS
NL	Sedazine 20 Inj.	Ksylatsiini	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, THE NETHERLANDS
NL	Rompun 2 % Injectievloeistof	Ksylatsiini	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, THE NETHERLANDS
NL	A.A. Xylazine P.I.	Ksylatsiini	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, THE NETHERLANDS
NL	Xylazine 20 Inj.	Ksylatsiini	10080	Kepro BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, THE NETHERLANDS
NL	Xylasan 2 % Pro Inj.	Ksylatsiini	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, THE NETHERLANDS
NL	Chanazine 2 %	Ksylatsiini	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRELAND
NL	Domosedan	Detomidiini	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidiini	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidiini	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidiini	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidiini	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidiini	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, THE NETHERLANDS
NL	Domitor	Medetomidiini	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
NL	Domitor	Medetomidiini	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, THE NETHERLANDS
NO	Sedivet vet	Romifidiini	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY

Maa	Valmisteiden kauppanimi	Vaikuttava aine	Myyntiluvan numero	Myyntiluvan haltija
NO	Rompun vet	Ksylatsiini	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, GERMANY
PL	Sedivet 1 %	Romifidiini	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANY
PL	Domosedan	Detomidiinihydrokloridi	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLAND
PL	Domitor	Medetomidiinihydrokloridi	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLAND
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injectável para cães e gatos	Romifidiini	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCE
PT	Domitor	Medetomidiini	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidiini	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2 %	Ksylatsiini	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbon, PORTUGAL
PT	Rompun	Ksylatsiini	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2 % xylazine	Ksylatsiini	161895/3, myönnetty 6.12.2002 (voimassaolo lakannut)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. Kuipersweg 9, 3449 JA WOERDEN, THE NETHERLANDS
RO	Domosedan	Detomidiini	221972/2, myönnetty 23.1.2004 (voimassa 23.1.2009 asti)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIUM (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM)
RO	Domitor	Medetomidiini	221972/3, myönnetty 23.1.2004 (voimassa 23.1.2009 asti)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIUM (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM)
SE	Sedivet vet.	Romifidinihydrokloridi	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173 D55218 Ingelheim, GERMANY
SE	Rompun vet.	Ksylatsiinihydrokloridi	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidiinihydrokloridi	10243	Orion Corporation Box 65, 02101 Esbo, FINLAND

Maa	Valmisteen kauppanimi	Vaikuttava aine	Myyntiluvan numero	Myyntiluvan haltija
SE	Domitor vet.	Medetomidiinihydrokloridi	10574	Orion Corporation Box 65, 02101 Esbo, FINLAND
SK	Chanazine 2 %	Ksylatsiini	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRELAND
SL	Chanazine 2 %	Ksylatsiini	323-03-8/01-42	VET4VET Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domitor	Medetomidiini	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domosedan	Detomidiini	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
UK	Sedivet 10 mg/ml injektioneste, liuos	Romifidiini	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, UNITED KINGDOM
UK	Domosedan 10 mg/ml injektioneste	Detomidiinihydrokloridi	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 6,5 Turku 20101, FINLAND
UK	Domosedan 10 mg/ml injektioneste	Detomidiinihydrokloridi	24939/4001	Globalmed Ltd Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, UNITED KINGDOM
UK	Domosedan 10 mg/ml injektioneste	Detomidiinihydrokloridi	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, UNITED KINGDOM
UK	Domitor 1 mg/ml injektioneste, liuos	Medetomidiinihydrokloridi	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLAND
UK	Domitor injektioneste (vahvuus 1 mg/ml)	Medetomidiinihydrokloridi	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, UNITED KINGDOM
UK	Chanazine 10 % injektioneste, liuos	Ksylatsiini	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, UNITED KINGDOM
UK	Chanazine 2 % injektioneste, liuos	Ksylatsiini	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, UNITED KINGDOM
UK	Rompun 2 % w/v injektioneste, liuos	Ksylatsiini	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, UNITED KINGDOM

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

1. Johdanto ja taustatiedot

Liitteessä I luetellut valmisteet sisältävät jotakin seuraavista alfa2-agonisteista: romifidiinia, ksylatsiinia, detomidiinia tai medetomidiinia. Ne on hyväksytty useissa jäsenvaltioissa parenteraalisesti käytettynä.

Mainittuja valmisteita käytetään rauhoitukseen tai kivunlievitykseen eri eläinlajeilla. Useimmat valmisteet ovat muodoltaan injektionesteitä, liuoksia, ja osa on muodoltaan veteen liuotettavia injektiokuiva-aineita liuosta varten.

Alankomaiden toimivaltainen eläinlääkeviranomaisen *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (lääkkeiden valvontalautakunta) *Bureau Diergeneesmiddelen* ilmoitti EMEAlle 21. elokuuta 2006 direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kun se on muutettuna direktiivillä 2004/28/EY, 78 artiklan 1 kohdan mukaisesti aikomuksestaan muuttaa 21 myyntilupaa. Kyseiset myyntiluvat koskevat eläinlääkevalmisteita, joiden vaikuttavana aineena on jokin alfa2-agonisti (romifidiini, ksylatsiini, detomidiini tai medetomidiini) ja jotka on hyväksytty parenteraaliseen käyttöön (injektoitavaksi). Muutosten tarkoituksena oli lisätä valmistetietoihin uusia käyttäjäturvallisuutta koskevia varotoimia sekä tietoa ihmisiin kohdistuvista haittavaikutuksista.

Alankomaiden toimivaltaisen viranomaisen aikomus muuttaa myyntilupia perustui sen arvioimisiin lääketurvatietoihin, jotka käsittivät julkaistun epäilyn ihmiseen kohdistuneesta haittavaikutuksesta. Raportti koski sydän-verisuonijärjestelmään sekä keskushermostoon kohdistuneita vaikutuksia kolmen päivän ajan sen jälkeen, kun Sedivetia on injisoitu vahingossa itseen (viite: 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 -tietokannan tapausnumero NLBBD 1368).

Alankomaiden toimivaltaisen viranomaisen lähettämän ilmoituksen perusteella eläinlääkevalmistekomitea (CVMP) käsitteli seuraavia ehdotettuja varotoimia:

Varotoimet

1. Jos valmistetta on nielty tai injisoitu vahingossa itseen, on käännyttävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä tälle pakkausselostetta, mutta AJONEUVOLLA AJAMINEN ON KIELLETTYÄ, sillä sedaatiota tai verenpaineen muutoksia voi esiintyä.
2. Valmisteen joutumista iholle on vältettävä. Tuotetta käsiteltäessä on käytettävä läpäisemättömiä suojakäsineitä.
3. Jos valmistetta joutuu iholle, alue on välittömästi huuhdeltava runsaalla vedellä.
4. Jos valmistetta roiskuu vahingossa silmiin, silmät on huuhdeltava runsaalla vedellä. Jos ärsytys jatkuu, ota yhteys lääkäriin.
5. Riisu likaantuneet vaatteet.
6. Raskaana olevien naisten ei tule käsitellä valmistetta.
7. OHJE LÄÄKÄRILLE: <Aine> on alfa2-agonisti, jonka toksisuus voi aiheuttaa kliinisiä vaikutuksia, mukaan lukien sedaatiota, hengityslamaa ja kooman, bradykardiaa, hypotensiota ja hyperglykemiaa. Myös kammioarytmiaa on raportoitu. Hoidon on oltava elintoimintoja ylläpitävää sekä asianmukaista tehohoitoa.

Lisäksi CVMP tarkasteli seuraavaa ihmiseen liittyvää haittavaikutusta koskevaa tietoa:

- Ihokosketuksen jälkeen voi esiintyä ärsytystä, herkistymistä, kosketusihottumaa ja systeemisiä vaikutuksia.

CVMP aloitti 12.–14. syyskuuta 2006 pitämässään kokouksessa direktiivin 2001/82/EY 78 artiklan 3 kohdan mukaisen menettelyn asian arvioimiseksi mainittujen valmisteiden osalta. CVMP sopi 14. syyskuuta 2006 tiedottavansa ehdotetuista turvaamistoimista ja ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia koskevista tiedosta niille myyntiluvan haltijoille, joita asia koskee. Myyntiluvan haltijoita pyydettiin toimittamaan kommenttinsa ja perustellut vastaehdotuksensa 16. lokakuuta 2006 mennessä.

Arvioituihin lääketurvatietoihin sisältyi raportti epäilystä ihmiseen kohdistuvasta haittavaikutuksesta, joka koski sydän-verisuonijärjestelmään ja keskushermostoon kohdistunutta vaikutusta (Hoyer, M.J., 2006). Lisäksi arvioitiin ne myyntiluvan haltijoiden toimittamat alkuperäistiedot, jotka tukivat mainituissa tutkimuksissa tutkittuja valmisteita. Komitea käsitteli lisäksi eurooppalaisen alfa2-agonisteja koskevan kartoituksen tuloksia.

CVMP tarkasteli tieteellisessä arvioinnissaan myös muita julkisesti saatavilla olevia tietoja.

Euroopan komissio pyysi 3. kesäkuuta 2008 komiteaa saattamaan menettelyn päätökseen ilmoituksessa mainittujen 21 valmisteen kaikkien EU:n alueella voimassa olevien myyntilupien osalta.

Pyynnön perusteella CVMP aloitti 15.–17. heinäkuuta 2008 pitämässään kokouksessa uudestaan menettelyn jäsenvaltioiden ilmoittamien valmisteiden käsittelemiseksi. Myyntiluvan haltijoita pyydettiin toimittamaan kommenttinsa ja mahdolliset vastaehdotuksensa 16. syyskuuta 2008 mennessä. Uusia merkittäviä tietoja ei toimitettu.

Tästä syystä CVMP päätti 16. heinäkuuta 2008 pidetyssä heinäkuun 2008 täysistunnossa päättää direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 78 artiklan mukaisen menettelyn alun perin mainittujen 21:n alfa2-agonistia sisältävän valmisteen kaikkien EU:n alueella voimassa olevien myyntilupien osalta, ja muuttaa alkuperäistä edellistä lausuntoa vastaavasti.

Asianosaisille myyntiluvan haltijoille tarkoitettu tarkistettu kysymysluettelo hyväksyttiin 16. heinäkuuta 2008.

2. Pohdinta

Ehdotetut varotoimet liittyvät erilaisiin valmistetta käsittelevän henkilön turvallisuutta koskeviin huolenaiheisiin, joita ovat systeeminen rauhoittava vaikutus, verenpaineen lasku, valmisteen joutuminen iholle tai silmiin sekä raskaana olevia naisia koskevat riskit. Lääkärille tarkoitettussa ohjeessa luetellaan mahdolliset kliiniset vaikutukset ja ehdotettu hoito.

Sedaxylan on myös alfa2-agonistia sisältävä valmiste, ja sen vastavuoroiseen tunnustamismenettelyyn sisältyi käyttäjäturvallisuuden arviointi. Sen perusteella määriteltiin joukko varotoimia, jotka kaikki asianosaiset jäsenvaltiot ja silloinen hakija hyväksyivät.

Alankomaiden toimivaltaisen viranomaisen direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 78 artiklan mukaisesti tekemät, tätä menettelyä koskevat ehdotukset perustuivat yllä mainittuihin varotoimiin.

Jokaista ehdotettua varoittoa ja ihmiseen kohdistuvaa haittavaikutusta koskevaa tietoa arvioidaan seuraavassa erikseen.

2.1 Systeminen vaikutus sedaatioon ja hypotensioon

Vaikka raportoidun ihmiseen kohdistuvan haittavaikutuksen (Hoyer, M.J., 2006) aiheuttaneen vahingossa tapahtuneen injektointialtistuksen täsmällistä määrää (annosta) ei tunnettu, havaittujen kliinisten vaikutusten – ensimmäisenä päivänä tajunnanmenetys (herätettävissä), hallusinaatiot, matala sydämen syke ja matala verenpaine, verisuonten supistuminen ja laajeneminen sekä toisena päivänä uneliaisuus, lievä päänsärky, muistinmenetys ja väsymys – katsottiin aiheutuneen valmisteesta (Sedivetistä). Enimmäisaltistukseksi arvioitiin 0,3 ml Sedivet-valmistetta (3 mg romifidiinia). Oraalista altistumista ei raportoitu.

CVMP tarkasteli lisäksi ksylatsiinin, detomidiinin ja romifidiinin enimmäisjäämäärä-arvoja (MRL) koskevia julkaistuja yhteenvetoraportteja. Koska systeemiset vaikutukset voivat ilmetä ihmisessä jo melko matalilla romifidiiniannoksilla (0,2 mg/henkilö), CVMP katsoi, että enintään 0,3 ml Sedivet-valmistetta (3 mg romifidiinia) itseensä vahingossa injisoineen henkilön kokemat vaikutukset voivat liittyä valmisteeseen aineeseen. Laskimoon annettu kerta-annos ksylatsiinia annostuksella 0,27 tai 0,68 mg/elopainokilo tai suun kautta annettu kerta-annos annostuksella 0,54 mg/elopainokilo aiheuttaa sedaatiota ja tuo kivunlievitystä, sekä rentouttaa lihaksia. Medetomidiini on rakenteellisesti sukua detomidiinille. Annettuna laskimoon annoksella 0,67 µg/elopainokilo se aiheutti hypotensiota ja vähintään 8 tuntia kestävästä sedaatiosta, kuten detomidiinin MRL-yhteenvetoraportissa todetaan.

CVMP katsoi ehdotettujen varoitusten ulottamisen muihin alfa2-agonisteihin aiheelliseksi, koska näillä aineilla on sama farmakologinen vaikutustapa ja koska monilla on ollut samanlaisia vaikutuksia ihmisessä.

Ehdotettuja varotoimia pidettiin asianmukaisina ja oikein mitoitettuina, sillä ne koskevat injisoitua tai nautitun annoksen suuruudesta riippuvia odotettavissa olevia kliinisiä vaikutuksia ja korostavat yhtä vakavimmista vaaroista, mitä eläinlääkäriin kohdistuu valmisteeseen nauttimisen tai itseensä tapahtuneen injektion jälkeen, nimittäin ajoneuvolla ajon aikana ilmenevää sedatiivista vaikutusta.

Tästä syystä CVMP päätyi seuraavaan suositukseen:

Jos valmistetta on nieltä tai injisoitu vahingossa itseensä, on käännettävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä tälle pakkausselostetta, mutta AJONEUVOLLA AJAMINEN ON KIELLETTYÄ, sillä sedaatiota tai verenpaineen muutoksia voi esiintyä.

2.2 Valmisteen joutuminen iholle

Raportti ihmiseen kohdistuvasta haittavaikutuksesta ei sisältänyt tietoja ihoaltistuksesta (Hoyer, M.J., 2006).

Sedaxylan-valmisteen vastavuoroiseen tunnustamismenettelyyn sisältyi käyttäjäturvallisuuden arviointi. Yleisesti katsottiin, että ksylatsiinihydrokloridilla on pitkäaikaisessa altistuksessa keskivahva ärsyttävä vaikutus ihmisen ihoon, joskaan ihoärsytyksestä eikä ksylatsiinin herkistävästä vaikutuksesta ei ollut raportoitu. Katsottiin, että systeemisiä vaikutuksia ihoaltistuksen jälkeen ei voida sulkea pois. Tämän pohjalta laadittiin ehdotettu sanamuoto, jonka kaikki asianosaiset jäsenvaltiot ja hakija hyväksyivät.

Ksylatsiinin ja romifidiinin MRL-yhteenvetoraportteissa todetaan, että yhdisteiden mahdollista ihoa herkistävää vaikutusta ei ole testattu. Detomidiinin MRL-yhteenvetoraportissa asiaa ei mainita. Catapresan on ihmisille tarkoitettu lääkevalmiste, joka sisältää alfa2-agonisteihin kuuluvaa klonidiinia (injisoitavassa muodossa ja tableteina). Catapresanin valmisteyhteenvedossa luetellaan seuraavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset tuntemattoman altistumisreitien jälkeen: ihottuma, urtikaria, kutina ja karvanlähtö; esiintymistiheydeksi ilmoitetaan 1/100–1/10 000 potilasta.

CVMP tarkasteli erään myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja valmisteen herkistävästä vaikutuksesta ja kosketusihottumaan liittyvistä ominaisuuksista. Tällaisia vaikutuksia ei ollut koskaan raportoitu valmisteen (detomidiinin) käytön jälkeen. Viitaten detomidiinin aiheuttamaa kosketusliikaherkkyyttä koskevaan tietoon ja kymmeneen tutkimukseen, joissa tutkittiin altistumista subkutaanisen, lihaksensisäisen tai laskimonsisäisen annon jälkeen, myyntiluvan haltija katsoi herkistymisen ja kosketusihottuman riskin olevan äärimmäisen vähäinen.

CVMP tarkasteli lisäksi erään myyntiluvan haltijan toimittamia alkuperäistietoja kolmen valmisteen osalta.

Kaikkia saatavilla olevia tietoja tarkasteltuaan CVMP katsoi, että ehdotetut ihokosketusta koskevat varoimet vaikuttavat tarkoituksenmukaisilta. Koska ihmisiin kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole tutkittu riittävästi, CVMP ei puoltanut suositusta ihokosketuksen jälkeistä ärsytystä, herkistymistä, kosketusihottumaa ja systeemisiä vaikutuksia koskevan tiedon lisäämisestä. Lisäksi direktiivin 2001/82/EY 78 artikla koskee vain varotoimien lisäämistä tässä menettelyssä.

Suosituksista käsineiden käytöstä näitä valmisteita käsitellessä pidettiin eläinlääkärin kannalta epäkäytännöllisenä. Koska pitkäaikaista altistumista ihmisillä ei ole tutkittu, altistuneen ihoalueen välitöntä huuhtelua koskevaa suositusta sekä neuvoa riisua likaantuneet vaatteet pidettiin kuitenkin järkevinä ja oikein mitoitettuina toimina.

CVMP hyväksyi lopuksi seuraavan suosituksen:

Vältä valmisteen joutumista silmiin, iholle tai limakalvoille.

Jos valmistetta joutuu iholle, alue on välittömästi huuhdeltava runsaalla vedellä.

Riisu likaantuneet vaatteet, jotka ovat suorassa kosketuksessa ihon kanssa.

2.3 Valmisteen joutuminen silmiin

Raportti ihmiseen kohdistuvasta haittavaikutuksesta ei sisältänyt tietoja silmäaltistuksesta (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP tarkasteli julkisesti saatavilla olevia tietoja systeemisestä toksisuudesta ihmisillä silmän altistuttua ksylatsiinihydrokloridille, yhdessä ketamiinin kanssa annetun ksylatsiinin ja klonidiinin toksisesta vaikutuksesta sarveiskalvoon rotilla sekä akuuttia korjautuvaa ksylatsiini- ja ketamiini- ksylatsiini -anestesian aiheuttamaa kaihia rotilla ja hiirillä.

Ksylatsiinin systeemistä imeytymistä ihmisellä silmäaltistuksen jälkeen on raportoitu sellaisessa tapauksessa, jossa silmät huuhdeltiin ksylatsiinilla. Tätä tavallisempi altistumistapa on valmisteen roiskuminen vahingossa silmiin esimerkiksi silloin, kun ruisku irtoaa neulasta, ja tuloksia pidettiin merkityksellisinä tältä kannalta.

Komitea katsoi vaikeaksi arvioida, onko hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa saaduilla tuloksilla ksylatsiinin vaikutuksista sarveiskalvoon merkitystä ihmisille. Tulosten katsottiin kuitenkin olevan niin merkittäviä, että ne puoltavat varoitusta valmisteen joutumisesta silmiin sekä toimintaohjeita tällaisessa vahinkotilanteessa.

Tarkasteltuaan tietoja ja myyntiluvan haltijoiden toimittamia kommentteja CVMP hyväksyi seuraavan suosituksen:

Jos valmistetta roiskuu vahingossa silmiin, silmät on huuhdeltava runsaalla vedellä. Jos oireita ilmenee, ota yhteys lääkäriin.

2.4 Raskaana oleviin naisiin kohdistuvat riskit

Raportti ihmiseen kohdistuvasta haittavaikutuksesta ei sisältänyt tietoja raskaana oleviin naisiin kohdistuvista riskeistä (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP käsitteli julkaistuja tietoja ksylatsiinihydrokloridin vaikutuksesta kohdunsisäiseen paineeseen lehmillä, ksylatsiinin synnytystä jouduttavaa vaikutusta koiran kohtuun, detomidiinin, romifidiinin ja ksylatsiinin vaikutusta kohdunsisäiseen paineeseen ja sedaatioon hevosilla sekä ksylatsiinin vaikutusta kohdunsisäiseen paineeseen, kohtuverenkiertoon, emon ja sikiön sydän-verisuonijärjestelmän ja keuhkojen toimintaan tiineenä olevilla vuohilla.

Ksylatsiinilla on tunnetusti oksitosiinin kaltainen vaikutus kohtuun. Se on otettu huomioon Sedaxylan-valmisteen valmisteyhteenvedossa, jossa varoitetaan käyttämästä valmistetta tiineenä olevilla eläimillä, erityisesti lehmillä ja kissoilla, tiineyden myöhäisvaiheissa. Lisäksi Sedaxylanin valmisteyhteenvedossa todetaan, ettei teratogeenisia tai sikiötoksisia vaikutuksia ole osoitettu.

Detomidiinin MRL-yhteenvedon perusteella detomidiinin vaikutukset tiineisiin lemmiin vaikuttavat vähäisemmiltä kuin ksylatsiinin kuvatut vaikutukset, mutta hoidettaessa hevosia annoksella 20 µg/elopainokilo neljällä kymmenestä ilmeni tiineyden aikana erilaisia poikkeavuuksia, joiden merkitystä ei tiedetä. Detomidiinin MRL-yhteenvedon sisältyi kaksi oraalista teratologiatutkimusta (rotilla ja kaneilla). Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa detomidiini ei ollut teratogeeninen tai sikiötoksinen annoksella alle 2 mg/elopainokilo. NOEL-arvo oli maternaalisen toksisuuden perusteella 0,5 mg/elopainokilo/vrk. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa NOEL-arvo 0,1 mg/elopainokilo/vrk perustui sikiö- ja maternaaliseen toksisuuteen ja teratogeenisyyteen. Molemmat annostasot ovat akuuttien farmakologisten vaikutusten NOEL-arvon yläpuolella.

Catapresin-lääkkeen valmisteyhteenvedossa todetaan, että vaikuttava aine läpäisee veri-istukkaesteen. Deksmetomidiinia eli medetomidiinin aktiivista enantiomeeria sisältävä Precedex-valmiste on Yhdysvalloissa hyväksytty käytettäväksi ihmisillä. Komitea tarkasteli Precedexin hyväksyttyä yhdysvaltalaisesta New Drug Application (NDA) -lupahakemukseen liitettyä valmisteselostetta, jonka mukaan deksmedetomidiinia tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin sikiölle aiheutuva vaara. Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole. Precedexin turvallisuutta supistustoiminnan ja synnytyksen aikana ei ole tutkittu. Teratogeenisiä vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu rotilla, jotka saivat deksmedetomiinia tiineyden 5.–16. päivän aikana subkutaanisesti annoksella 200 µg/kg, eikä kaneilla, jotka saivat deksmedetomiinia tiineyden 6.–18. päivän aikana laskimoon annoksella 96 µg/kg. Rotilla havaittiin kuitenkin sikiötoksisuutta subkutaanisella annoksella 200 µg/kg, kuten munasolun kiinnittymisen jälkeisten sikiön menetysten tavanomaista suurempi määrä ja elävien poikasten tavanomaista vähäisempi lukumäärä osoittavat. Toisessa lisääntymistutkimuksessa tiineille rotille tiineyden 16. päivästä imetyksen loppumiseen saakka subkutaanisesti annosteltu deksmedetomidiini aiheutti poikasten painon alenemista käytettäessä annosta 8 ja 32 mikrogrammaa/kg sekä sikiö- ja alkiotoksisuutta toisen sukupolven jälkeläisille käytettäessä annosta 32 µg/kg. Lisäksi todetaan, ettei tiedetä, erittyykö Precedex ihmisen maitoon.

Käytettävissä olevien tietojen pohjalta CVMP piti varoitusta merkityksellisenä ja laati seuraavan suosituksen:

Raskaana olevien naisten tulee valmistetta käsitellessään noudattaa erityistä huolellisuutta ja varoa injisoimasta valmistetta vahingossa itseensä, koska vahingossa tapahtunut systeeminen altistus voi aiheuttaa kohdun supistuksia ja sikiön verenpaineen laskua.

2.5 Ohje lääkärille

CVMP totesi, että ehdotetussa lääkärille tarkoitettussa ohjeessa luetellaan alfa2-agonistien tavallisimmat farmakologiset vaikutukset, kuten käy ilmi myös kappaleessa 2.1. mainituista MRL-yhteenvetoraporteista.

Kammioarytmiatapauksia on raportoitu, luultavasti vahingossa itseen tapahtuneen injektion jälkeen, mutta ei kyseisessä raportissa ihmiseen kohdistuvasta haittavaikutuksesta (Hoyer, M.J., 2006). Lausetta pidettiin selvästi kaikkia alfa2-agonisteja koskevana varoitoimena, eikä se siis liity yhteen tiettyyn valmisteeseen tai aineeseen. Tätä pidetään asianmukaisena tapana ilmaista mainitunlainen ohje lääkäreille.

Toksisuus-termin katsottiin viittaavan yliannokseen, ja koska siitä ei kaikissa tapauksissa ole kyse, sovittiin muutoksesta.

Lisäksi CVMP tarkasteli suositusta ehdotetun vasta-aineen (atipametsolin) lisäämiseksi; kyseistä vasta-ainetta ei ole hyväksytty käytettäväksi ihmisillä. Komitea ei puoltanut tätä vielä kokeellista hoitoa, mutta katsoi, että oireita on hoidettava oireenmukaisesti.

Harkittuaan asiaa CVMP hyväksyi seuraavan suosituksen:

<Aine> on alfa2-agonisti, jonka imeytyminen voi aiheuttaa kliinisiä vaikutuksia, mukaan lukien annosriippuvaista sedaatiota, hengityslamaa, bradykardiaa, hypotensiota, suun kuivumista ja hyperglykemiaa. Kammioarytmiaa on myös raportoitu.

Hengitys- ja hemodynaamisia oireita on hoidettava oireenmukaisesti.

3. Johtopäätökset

Tarkasteltuaan saatavilla olevien tietojen pohjalta ihmisen terveydelle aiheutuvaa riskiä, ehdotettuja varoitoimia ja tietoja ihmiseen kohdistuvista haittavaikutuksista CVMP katsoi, että seuraavat tiedot tulee sisällyttää asianomaisten valmisteiden tuotedokumentaatioon kohtuullisessa aikataulussa:

1. Jos valmistetta on nielty tai injisoitu vahingossa itseen, on käännettävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä tälle pakkausselostetta, mutta AJONEUVOLLA AJAMINEN ON KIELLETTYÄ, sillä sedaatiota tai verenpaineen muutoksia voi esiintyä.
2. Vältä valmisteiden joutumista silmiin, iholle tai limakalvoille.
3. Jos valmistetta joutuu iholle, alue on välittömästi huuhdeltava runsaalla vedellä.
4. Riisu likaantuneet vaatteet, jotka ovat suorassa kosketuksessa ihon kanssa.
5. Jos valmistetta roiskuu vahingossa silmiin, silmät tulee huuhdella runsaalla vedellä. Jos oireita ilmenee, ota yhteys lääkäriin.
6. Raskaana olevien naisten tulee valmistetta käsitellessään noudattaa erityistä huolellisuutta ja varoa injisoimasta valmistetta vahingossa itseensä, koska vahingossa tapahtunut systeeminen altistus voi aiheuttaa kohdun supistuksia ja sikiön verenpaineen laskua.
7. Ohje lääkärille:
<Aine> on alfa2-agonisti, jonka imeytyminen voi aiheuttaa kliinisiä vaikutuksia, mukaan lukien annosriippuvaista sedaatiota, hengityslamaa, bradykardiaa, hypotensiota, suun kuivumista ja hyperglykemiaa. Kammioarytmiaa on myös raportoitu. Hengitys- ja hemodynaamisia oireita on hoidettava oireenmukaisesti.

CVMP hyväksyi, että suositellut varotoimia koskevat yleiset lausekkeet lopullisiksi suosituksiksi, jotka annetaan vastineeksi Alankomailta saatuun ilmoitukseen. Yhteenvedona todetaan, että varotoimet tulisi ottaa huomioon asianomaisten alfa2-agonisteja sisältävien eläinlääkkeiden tuotedokumentaatioissa.

Lisäksi CVMP suosittelee, että hyväksytyt alfa2-agonisteihin liittyviä varotoimia koskevat lausekkeet sisällytetään asianomaiseen kansallisen oikeudellisen kehyksen mukaisesti toimeenpantavaan valmisteyhteenveto-ohjeeseen.

CVMP katsoi, että nämä varotoimia koskevat tieteelliset suositukset koskevat myös muita alfa2-agonisteja sisältäviä injisoitavia tuotteita.

Asian kiireellisyyttä harkittuaan CVMP katsoi lopuksi, että koska alfa2-agonisteja sisältäviä valmisteita on ollut markkinoilla jo pitkään, kiireellisiä toimenpiteitä ei tarvita, vaikka uudet lausekkeet ovat selvästi tarpeen.