

I. MELLÉKLET

**AZ ELJÁRÁSBAN ÉRINTETT ORSZÁG, TÖRZSKÖNYVEZETT NÉV, HATÓANYAG, A
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA ÉS A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Ország	Termék törzskönyvezett neve	Hatóanyag	A forgalomba hozatali engedély száma	Forgalomba hozatali engedély jogosultja
AT	Rompun	Xilazin	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xilazin	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ÍRORSZÁG
AT	Domosedan	Detomidin	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLLANDIA
AT	Domitor	Medetomidin	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLLANDIA
BE	Rompun 2%	Xilazin-hidroklorid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIUM
BE	Rompun Droge Stof	Xilazin-hidroklorid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIUM
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidin-hidroklorid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIUM
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidin-hidroklorid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIUM
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidin-hidroklorid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIUM
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidin	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidin-hidroklorid	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIUM
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Xilazin-hidroklorid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, HOLLANDIA
CZ	Sedivet 1%	Romifidin-hidroklorid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NÉMETORSZÁG
CZ	Domosedan inj.	Detomidin-hidroklorid	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIUM
DE	Sedivet	Romifidin-hidroklorid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NÉMETORSZÁG
DE	Rompun TS	Xilazin-hidroklorid	6293723.00.00	BayerVital GmbH, 51368 Leverkusen, NÉMETORSZÁG
DE	Rompun 2%	Xilazin-hidroklorid	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NÉMETORSZÁG
DE	Domosedan	Detomidin-hidroklorid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NÉMETORSZÁG

Ország	Termék törzskönyvezett neve	Hatóanyag	A forgalomba hozatali engedély száma	Forgalomba hozatali engedély jogosultja
DE	Domitor	Medetomidin-hidroklorid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NÉMETORSZÁG
DE	Xylazin 2%	Xilazin-hidroklorid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, NÉMETORSZÁG
DK	Sedivet Vet.	Romifidin	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NÉMETORSZÁG
DK	Rompun Vet.	Xilazin	05669	Bayer A/S, Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xilazin	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidin	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, SPANYOLORSZÁG
ES	Domosedan	Detomidin-hidroklorid	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANYOLORSZÁG
ES	Domitor	Medetomidin-hidroklorid	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANYOLORSZÁG
FI	Rompun vet	Xilazin-hidroklorid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NÉMETORSZÁG
FI	Domosedan	Detomidin-hidroklorid	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINNORSZÁG
FI	Domitor vet	Medetomidin-hidroklorid	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINNORSZÁG
FR	Rompun 2%	Xilazin-hidroklorid	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xilazin-hidroklorid	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidin-klórhidrát	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidin-klórhidrát	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCIAORSZÁG
FR	Domitor	Medetomidin-klórhidrát	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidin	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Xilazin	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xilazin	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	Romifidin	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., NÉMETORSZÁG
HU	Rompun	Xilazin	411/1991.	Bayer Hungária Ltd. 1123 Budapest, Alkotás u. 50, MAGYARORSZÁG
HU	Domosedan	Detomidin-hidroklorid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, MAGYARORSZÁG

Ország	Termék törzskönyvezett neve	Hatóanyag	A forgalomba hozatali engedély száma	Forgalomba hozatali engedély jogosultja
HU	Domitor	Medetomidin-hidroklorid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, MAGYARORSZÁG
HU	Primazin 2 % injection	Xilazin	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, HOLLANDIA
IE	Sedivet	Romifidin	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ANGLIA
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xilazin	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ÍRORSZÁG
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazin	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ÍRORSZÁG
IE	Domosedan Injection	Detomidin-hidroklorid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ÍRORSZÁG
IE	Domitor Injection	Medetomodine hydrochloride	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ÍRORSZÁG
IS	Domosedan, vet.	Detomidin	890003	Orion Corporation Orionintie 1, 0220 Espoo, FINNORSZÁG
IS	Chanazine 2%, vet.	Xilazin	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, IZLAND
IS	Chanazine 10%, vet.	Xilazin	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, IZLAND
IS	Rompun, vet.	Xilazin	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANY
IT	Sedivet	Romifidin	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, OLASZORSZÁG
IT	Rompum	Xilazin	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, OLASZORSZÁG
IT	Rompum 2%	Xilazin	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, OLASZORSZÁG
IT	Domosedan	Detomidin	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidin	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	Xilazin	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLLANDIA
LV	Domitor	Medetomidin	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLLANDIA
NL	Sedivet	Romifidin	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, HOLLANDIA

Ország	Termék törzskönyvezett neve	Hatóanyag	A forgalomba hozatali engedély száma	Forgalomba hozatali engedély jogosultja
NL	Xylalin	Xilazin	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, HOLLANDIA
NL	Rompun droog	Xilazin	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLLANDIA
NL	Rompun	Xilazin	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLLANDIA
NL	Xylazine 5+mg	Xilazin	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, HOLLANDIA
NL	Aescoket Plus	Xilazin, ketamin, atropin	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, HOLLANDIA
NL	Sedazine 20 Inj.	Xilazin	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, HOLLANDIA
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xilazin	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLLANDIA
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xilazin	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, HOLLANDIA
NL	Xylazine 20 Inj.	Xilazin	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, HOLLANDIA
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xilazin	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, HOLLANDIA
NL	Chanazine 2%	Xilazin	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ÍRORSZÁG
NL	Domosedan	Detomidin	2973	Pfizer Animal Health BV Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLLANDIA
NL	Domosedan	Detomidin	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLLANDIA
NL	Domosedan	Detomidin	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLLANDIA
NL	Domosedan	Detomidin	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLLANDIA
NL	Domosedan	Detomidin	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLLANDIA
NL	Domosedan	Detomidin	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLLANDIA
NL	Domitor	Medetomidin	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLLANDIA

Ország	Termék törzskönyvezett neve	Hatóanyag	A forgalomba hozatali engedély száma	Forgalomba hozatali engedély jogosultja
NL	Domitor	Medetomidin	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLLANDIA
NO	Sedivet vet	Romifidin	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NÉMETORSZÁG
NO	Rompun vet	Xilazin	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, NÉMETORSZÁG
PL	Sedivet 1%	Romifidin	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NÉMETORSZÁG
PL	Domosedan	Detomidin-hidroklorid	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 0101, FINNORSZÁG
PL	Domitor	Medetomidin-hidroklorid	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 0101, FINNORSZÁG
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidin	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCIAORSZAG
PT	Domitor	Medetomidin	50855P	Laboratórios Pfizer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidin	50820P	Laboratórios Pfizer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGÁLIA
PT	Chanazine 2%	Xilazin	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém, 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbon, PORTUGÁLIA
PT	Rompun	Xilazin	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGÁLIA
RO	Xylazine 2% xylazine	Xilazin	161895/3 / 2002. 12. 06. (lejárt)	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, HOLLANDIA
RO	Domosedan	Detomidin	221972/2 / 23.01.2004 (érvényes 2009. 01. 23- ig)	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 EGYESÜLT KIRÁLYSÁG)
RO	Domitor	Medetomidin	221972/3 / 23.01.2004 (érvényes 2009. 01. 23- ig)	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 EGYESÜLT KIRÁLYSÁG)

Ország	Termék törzskönyvezett neve	Hatóanyag	A forgalomba hozatali engedély száma	Forgalomba hozatali engedély jogosultja
SE	Sedivet vet.	Romifidin-hidroklorid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NÉMETORSZÁG
SE	Rompun vet.	Xilazin-hidroklorid	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidin-hidroklorid	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINNORSZÁG
SE	Domitor vet.	Medetomidin-hidroklorid	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINNORSZÁG
SK	Chanazine 2%	Xilazin	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ÍRORSZÁG
SL	Chanazine 2%	Xilazin	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SZLOVÉNIA
SL	Domitor	Medetomidin	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SZLOVÉNIA
SL	Domosedan	Detomodine	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SZLOVÉNIA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidin	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ANGLIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin-hidroklorid	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINNORSZÁG
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin-hidroklorid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, ANGLIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin-hidroklorid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ANGLIA
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidin-hidroklorid	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINNORSZÁG
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidin-hidroklorid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ANGLIA
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazin	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ANGLIA
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xilazin	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ANGLIA
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xilazin	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, ANGLIA

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Bevezetés és háttér

Az I. mellékletben felsorolt termékeket számos tagállamban engedélyezték parenterális felhasználásra; a romifidin, xilazin, detomidin és medetomidin nevű alfa-2-adrenoreceptor agonistákat tartalmazzák.

Ezeket a termékeket különböző fajoknál nyugtatóként vagy fájdalomcsillapítóként alkalmazzák. E termékek többsége oldatos injekcióként, míg néhány oldatos injekcióhoz vízben feloldandó porként kapható.

Az állatgyógyászati készítményekkel foglalkozó, hollandiai illetékes szabályozó hatóság, a *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (gyógyszerértékelő testület) *Bureau Diergeneesmiddelen* a 2004/28/EK irányelvvel módosított 2001/82/EK irányelv 78. cikkének (1) bekezdésével összhangban 2006. augusztus 21-én értesítette az EMEA-t arról, hogy 21 forgalomba hozatali engedélyt kíván módosítani. Ezek az engedélyk olyan állatgyógyászati készítményekre vonatkoznak, amelyek hatóanyagként alfa-2-adrenoreceptor agonistákat (romifidint, xilazint, detomidint vagy medetomidint) tartalmaznak, és amelyeket parenterális (injektálható) alkalmazásra engedélyeztek. A módosítások célja az volt, hogy a termék leírásába a felhasználó biztonságára nézve új elővigyázatossági intézkedéseket, illetve az embereknél kialakuló mellékhatásokkal kapcsolatos tájékoztatást illesszenek be.

A holland illetékes szabályozó hatóság által értékelt farmakovigilanciai adat, amely az engedélyk módosítására irányuló szándékához vezetett, egy embernél megfigyelt, közölt feltételezett mellékhatás volt, amellyel kapcsolatban a Sedivet véletlen öninjekciózását követően több mint 3 napig tartó, szív-érrendszeri és központi idegrendszeri hatásokról számoltak be (Hivatkozás: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alleedaagse 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 eset hivatkozási száma: NLBBD 1368).

A holland illetékes szabályozó hatóság által küldött értesítés alapján az állatgyógyászati készítményk bizottsága (CVMP) által megvizsgált kérdések az alábbi javasolt elővigyázatossági intézkedések voltak:

Elővigyázatossági intézkedések:

1. Véletlen szájon keresztüli bevétel vagy öninjekciózás esetén azonnal forduljon orvoshoz, és mutassa meg a készítmény használati utasítását az orvosnak, de NE VEZESSEN, mivel nyugtató hatás alakulhat ki és megváltozhat a vérnyomás.
2. A készítmény kezelése során kerülje a bőrrel való érintkezést és viseljen át nem eresztő kesztyűt!
3. A szerrel való érintkezést követően bő vízzel azonnal mossa le az érintett bőrfelületet!
4. Ha a készítmény véletlenül a szembe kerül, friss vízzel alaposan öblítse ki! Ha irritáció alakul ki, forduljon orvoshoz!
5. Vesse le a készítménnyel szennyezett ruhadarabokat!
6. Várandós nők nem kezelhetik a készítményt.
7. TANÁCS AZ ORVOSOK SZÁMÁRA: <Az anyag> egy alfa-2-adrenoreceptor agonista, amelynek toxicitása klinikai hatásokat idézhet elő; idetartozik a szédáltság, a légzés gyengülése és a kóma, a lelassult szívverés és az alacsony vérnyomás, valamint a magas vércukorszint. Kamrai ritmuszavart is jelentettek. Támogató kezelést kell alkalmazni, megfelelő intenzív terápiával.

A CVMP emellett az embereknél tapasztalt mellékhatásokat illetően az alábbi információkat vizsgálta meg:

- A bőrrel való érintkezést követően az irritáció, a szenzitivizáció, a kontakt dermatitisz és a szisztémás hatások nem zárhatók ki.

A CVMP a 2006. szeptember 12–14-i ülésén e termékekre nézve a 2001/82/EK irányelv 78. cikkének (3) bekezdése szerint eljárást indított a kérdés értékelésére. A CVMP 2006. szeptember 14-én arról állapodott meg, hogy a javasolt elővigyázatossági intézkedéseket és az embereknél előforduló mellékhatásokra vonatkozó információt közlik a forgalomba hozatali engedélyk érintett jogosultjaival. A forgalomba hozatali engedélyk jogosultjait felkérték, hogy 2006. október 16-ig tegyék meg észrevételeiket, és indokolják esetleges ellentétes javaslatukat.

Az értékelt farmakovigilanciái adatok között szerepelt egy embernél megfigyelt, közölt feltételezett mellékhatás, amellyel kapcsolatban szív-érrendszeri és központi idegrendszeri hatásokról számoltak be (Hoyer, M.J., 2006). Ezenfelül a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott valamennyi védett adatot értékelték az e vizsgálatokban tanulmányozott készítmények támogatására. Mérlegelték továbbá egy alfa-2-adrenoreceptor agonistákra vonatkozó európai felmérés kimenetelének eredményeit is.

A CVMP a tudományos értékeléshez egyéb, nyilvánosan hozzáférhető adatokat is figyelembe vett.

Az Európai Bizottság 2008. június 3-án arra kérte a bizottságot, hogy az eljárást egészítse ki, hogy az az EU-ban a 21 bejelentett készítményre vonatkozóan érvényben lévő összes forgalomba hozatali engedélyt figyelembe vegye.

A CVMP ezt a kérést követően a 2008. július 15–17-i ülésén újraindította a tagállamok által jelzett készítmények értékelésére vonatkozó eljárást. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait felkérték, hogy 2008. szeptember 16-ig tegyék meg észrevételeiket, és nyújtsák be esetleges ellentétes javaslatukat. Új lényeges adat benyújtására nem került sor.

A CVMP ezért a 2008. júliusi plenáris ülés keretében 2008. július 16-án arról állapodott meg, hogy a módosított 2001/82/EK irányelv 78. cikke szerinti eljárást kiterjeszti az eredetileg bejelentett alfa-2-adrenoreceptor agonistákat tartalmazó 21 készítményre nézve az EU-ban érvényben lévő összes forgalomba hozatali engedélyre, és a korábbi kezdeti véleményét ennek megfelelően felülvizsgálja.

2008 júliusában elfogadták a forgalomba hozatali engedélyek érintett jogosultjaihoz címzett kérdések felülvizsgált listáját.

2. Az eredmények tárgyalása

A javasolt elővigyázatossági intézkedések a felhasználók biztonságával kapcsolatos különböző szempontokra vonatkoznak. A felhasználóra a nyugtató és vérnyomáscsökkentő hatás, a bőrrel való érintkezés, a szembe jutás, valamint a várandós nőket érő kockázatok vonatkoznak. Az orvosnak szóló tanács felsorolja a lehetséges klinikai hatásokat és a javasolt kezelést.

Egy másik, alfa-2-adrenoreceptor agonistát tartalmazó készítmény – a Sedaxylan – kölcsönös elismerési eljárásában elvégezték a felhasználó biztonságának értékelését. Ennek eredményeként elővigyázatossági intézkedések születtek, amelyeket akkor az összes érintett tagállam és a kérelmező is elfogadott.

Ezek az elővigyázatossági intézkedések ezután a holland illetékes szabályozó hatóság által a módosított 2001/82/EK irányelv 78. cikke szerinti jelenlegi vizsgálatra vonatkozóan tett javaslatok alapját képezték.

A következőkben a javasolt óvintézkedések és az embereknél előforduló mellékhatásokra vonatkozó információk mindegyikét külön értékeljük.

2.1. Szisztémás nyugtató és vérnyomáscsökkentő hatás

Bár a jelentésben szereplő, embernél előforduló mellékhatás (Hoyer, M.J., 2006) esetén a véletlen expozíció pontos mértéke (adagja) nem volt ismeretes, arra a következtetésre jutottak, hogy a megfigyelt klinikai hatások – *az első napon tudatvesztés, hallucinációk, lassú pulzus és alacsony vérnyomás, érszűkítő és értágító hatás, a második napon pedig bágyság, enyhe fejfájás, emlékezetvesztés és fáradtság* – a készítménynek (Sedivet) tulajdoníthatók. A maximális expozíció a becslések szerint 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidin) volt. Szájon át megvalósuló expozíciót nem jelentettek.

A CVMP továbbá megvizsgálta a maximális maradékanyag-határérték (MRL) tekintetében a xilazinra, detomidinre és romifidinre vonatkozóan közzétett összefoglaló jelentéseket. Mivel a szisztémás hatások embereknél a romifidin viszonylag kis adagjai mellett is előfordulhatnak (0,2 mg/személy), a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a legfeljebb 0,3 ml Sedivettel (3 mg romifidinnel) véletlenül injekciózott személynél tapasztalt hatások összefüggésben állhattak a készítmény hatóanyagával. A xilazin nyugtató, izomlazító és fájdalomcsillapító hatást váltott ki egyszeri, 0,27 vagy 0,68 mg/ttkg intravénás adag vagy egyszeri, 0,54 mg/ttkg, szájon át alkalmazott adag beadását követően. A detomidinre vonatkozó MRL összefoglaló jelentésben szereplő beszámoló szerint a detomidinnel szerkezeti rokonságot mutató medetomidin 0,67 µg/ttkg intravénás adagban legalább 8 órán át tartó alacsony vérnyomást és nyugtató hatást váltott ki.

A CVMP úgy ítélte meg, hogy a más alfa-2-adrenoreceptor agonistákra vonatkozóan javasolt figyelmeztetések extrapolálása indokolt, mivel ezen anyagok mindegyike ugyanolyan farmakológiai hatásmechanizmust fejt ki, és embereknél az anyagok közül több hasonló hatást gyakorolt.

A javasolt elővigyázatossági intézkedéseket helytállónak és arányosnak tekintették, mivel azok az injektált vagy lenyelt mennyiségtől függően várható klinikai hatásokra vonatkoznak, és mivel kiemelik az ilyen készítmény öninjekciózása vagy lenyelése után az állatorvost érő fő veszélyeket, azaz a nyugtató hatást járművezetés esetén.

A CVMP ezért következtetésként az alábbi ajánlást fogadta el:

Véletlen szájon keresztüli bevétel vagy öninjekciózás esetén azonnal forduljon orvoshoz, és mutassa meg a készítmény használati utasítását az orvosnak, de NE VEZESSEN, mivel nyugtató hatás alakulhat ki és megváltozhat a vérnyomás.

2.4 Bőrrel való érintkezés

A jelentett, embernél előforduló mellékhatást (Hoyer, M.J., 2006) illetően semmilyen információ nem állt rendelkezésre a bőrrel való érintkezésről.

A Sedaxylan kölcsönös elismerési eljárása során elvégezték a felhasználó biztonságának értékelését. Általánosságban arra a következtetésre jutottak, hogy a xilazin-hidroklorid hosszan tartó expozíciót követően közepes mértékben irritálja az emberi bőrt, bár sem bőrirritációra vonatkozó jelentések, sem pedig a xilazin szenzitizáló hatásáról szóló jelentések nem álltak rendelkezésre. Arra a következtetésre jutottak, hogy a bőrön keresztül megvalósuló expozíciót követően nem zárhatók ki a szisztémás hatások. Ennek eredményeként született meg a javasolt szövegezés, amelyet az összes érintett tagállam és a kérelmező is elfogadott.

A xilazinra és a romifidinre vonatkozó MRL összefoglaló jelentésekben az szerepel, hogy a vegyületek bőrszenzitizáló potenciálját nem vizsgálták. A detomidin MRL összefoglaló jelentése ezt nem említi. Egy emberi felhasználásra szánt gyógyszer, a klonidin nevű alfa-2-adrenoreceptor agonistát tartalmazó Catapresan (injektálható és tablettá) alkalmazási előírásában az ismeretlen expozíciós utat követően kialakuló, bőrt érintő mellékhatások felsorolásában a bőrkiütés, a csalánkiütés, a viszketés és a hajhullás szerepel, 1/100–1/10 000 beteg előfordulási gyakorisággal.

A CVMP megvizsgálta az egyik forgalomba hozatali engedély jogosultja által a terméknek a szenzitivációval és a kontakt dermatitisszel kapcsolatos jellemzőiről benyújtott információt. Ilyen hatásokról a készítmény (detomidin) használatát követően sosem számoltak be. A detomidinre kialakuló kontakt túlérzékenységre vonatkozó információra, valamint a szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás expozíciót követően végzett 10 vizsgálatra hivatkozva a forgalomba hozatali engedély jogosultja arra a következtetésre jutott, hogy a szenzitiváció és a kontakt dermatitisz kockázata minimális.

A CVMP emellett mérlegelte egy másik forgalomba hozatali engedély jogosultja által a termékek közül háromra nézve benyújtott, védett adatokat.

A CVMP az összes rendelkezésre álló adat alapján arra a következtetésre jutott, hogy a javasolt elővigyázatossági intézkedések a bőrrel való érintkezés tekintetében megfelelőnek tűnnek. Mivel az embernél előforduló mellékhatásokra vonatkozó vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat, a CVMP nem támogatta az irritációval, szenzitivációval, kontakt dermatitisszel, illetve a bőrrel való érintkezést követően kialakuló szisztémás hatásokkal kapcsolatos információ beillesztésére vonatkozó ajánlást. A 2001/82/EK irányelv 78. cikke ezenfelül ebben az eljárásban kizárólag az elővigyázatossági intézkedések beillesztésére vonatkozik.

Az ilyen készítmény kezelésekor a kesztyű viselésére vonatkozó ajánlást úgy tekintették, hogy az állatorvos számára nem praktikus. Az embereknél végzett, hosszú távú expozíciós vizsgálatok hiányában azonban az érintett bőrfelület azonnali lemosására vonatkozó ajánlást ésszerű és arányos intézkedésnek tekintették, csakúgy mint a készítménnyel szennyezett ruhadarabok levetésére vonatkozó tanácsot.

A CVMP következtetésként az alábbi ajánlásról állapodott meg:

A bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezés kerülendő.

A szerrel való érintkezést követően bő vízzel azonnal mossa le az érintett bőrfelületet!

A készítménnyel szennyezett, a bőrrel közvetlenül érintkező ruhadarabokat vesse le!

2.3 Szembe kerülés

A jelentett, embernél előforduló mellékhatást (Hoyer, M.J., 2006) illetően semmilyen információ nem állt rendelkezésre a szembe kerülésről.

A CVMP az alábbiakra vonatkozó, nyilvánosan hozzáférhető adatokat vizsgálta meg: szisztémás toxicitás szemén keresztül kialakuló xilazin-hidroklorid-expozíciót követően, embernél; a xilazin és a klonidin szaruhártya-toxicitása, ketaminnal kombinációban, patkánynál; valamint xilazinnal, illetve ketamin és xilazin kombinációjával patkányoknál és egereknél végzett érzéstelenítés által előidézett akut, reverzibilis szürke hályog.

A xilazin szisztémás felszívódásáról egy személynél, a szem xilazinnal végzett öblítése révén, szemén keresztül kialakult expozíciót követően számoltak be. Az eredményeket mérvadónak tekintették az olyan helyzetben kialakuló, szokványosabb expozícióra nézve, amikor a gyógyszer véletlenül a szembe fröccsenhet, például amikor a tú leválik a fecskendőről.

Úgy ítélték meg, hogy nehézségekbe ütközik annak felmérése, hogy az egereken és patkányokon végzett vizsgálatoknak a xilazin szaruhártyát érő hatásaira vonatkozó eredményei mérvadók-e az emberre nézve. Az eredményeket azonban elegendőnek ítélték ahhoz, hogy alátámasszák a szembe kerüléssel kapcsolatos figyelmeztetést, valamint a véletlen szembe kerülés esetén teendőkre vonatkozó tanácsot.

Az adatokat és a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak észrevételeit figyelembe véve a CVMP a következő ajánlásról állapodott meg:

Ha a készítmény véletlenül a szembe kerül, friss vízzel alaposan öblítse ki! Ha tünetek jelentkeznek, forduljon orvoshoz!

2.4 Várandós nőket érő kockázat

A jelentett, embernél előforduló mellékhatást (Hoyer, M.J., 2006) illetően semmilyen információ nem áll rendelkezésre a várandós nőket érő kockázatokról.

A CVMP az alábbiakra vonatkozóan közzétett adatokat mérlegelte: a xilazin-hidroklorid méhen belüli nyomásra gyakorolt hatásai szarvasmarhánál; a xilazin oxitocin-jellegű hatása kutyák méhére; a detomidin, a romifidin és a xilazin méhen belüli nyomásra gyakorolt és nyugtató hatásai lovaknál; valamint a xilazin méhen belüli nyomásra, a méh vérellátására, valamint az anyai és magzati szív-érrendszeri és tüdőfunkcióra gyakorolt hatásai vemhes kecskénél.

A xilazin méhre gyakorolt, oxitocinszerű hatása jól ismert. A Sedaxylan alkalmazási előírásában ez a hatás a vemhesség késői szakaszában lévő állatoknál – különösen szarvasmarhánál és macskánál – végzett alkalmazás mellőzésére vonatkozó figyelmeztetésként szerepel. A Sedaxylan alkalmazási előírása ezenfelül kijelenti, hogy teratogén vagy a magzatra nézve toxikus hatásokat nem igazoltak.

A detomidinre vonatkozó MRL összefoglaló jelentés alapján a detomidin vemhes szarvasmarhákra gyakorolt hatásai enyhébbnek tűntek, mint a xilazinnál leírt hatások, ám 20 µg/ttkg adaggal kezelt lovak esetében 10 vemhességből 4-nél különböző, tisztázatlan jelentőségű rendellenességek mutatkoztak. A detomidinre vonatkozó MRL összefoglaló jelentésben két, a szert szájon át alkalmazó teratológiai vizsgálatról számoltak be (patkány és nyúl). A nyulakon végzett vizsgálatban a detomidin 2 mg/ttkg adagig nem mutatott teratogén vagy a magzatra nézve toxikus hatást. Az anyai toxicitás alapján a NOEL (megfigyelhető hatást nem okozó szint) 0,5 mg/ttkg/nap volt. A patkányokon végzett vizsgálatban a 0,1 mg/ttkg/nap NOEL-értéket a magzati és anyagi toxicitásra és a teratogén hatásra alapozták. A fenti két szint egyaránt meghaladja az akut farmakológiai hatásokra vonatkozó NOEL értékét.

A Catapresin nevű gyógyszer alkalmazási előírásában az szerepel, hogy a hatóanyag átjut a vér-méhlepény gáton. A Precedex nevű készítmény dexmedetomidint tartalmaz; ez a medetomidin aktív enantiomerje, amelyet az Egyesült Államokban embereknél végzett felhasználásra engedélyeztek. Megvizsgálták a Precedexre vonatkozóan az egyesült államokbeli kérelem alapján engedélyezett tájékoztatót, amelyben az szerepelt, hogy a dexmedetomidin terhesség esetén kizárólag akkor alkalmazható, ha a lehetséges előnyök indokolják a magzatra érő lehetséges kockázatot. Várandós nőknél nem végeztek megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat. A Precedex biztonságosságát a vajúdság és a szülés során nem vizsgálták. Teratogén hatásokat azonban patkányoknál a vemhesség 5–16. napja között a dexmedetomidin legfeljebb 200 µg/kg-os adagjainál, szubkután alkalmazás mellett, illetve nyulaknál a vemhesség 6–18. napja között, legfeljebb 96 µg/kg-os, intravénásan alkalmazott adagok mellett nem figyeltek meg. Patkányoknál azonban a magzatokat érő toxikus hatásokat figyeltek meg 200 µg/kg-os, szubkután alkalmazott adag mellett, amit a beágyazódást követő vetélések számának emelkedése és az élő kölykök számának csökkenése igazolt. Egy másik szaporodási vizsgálatban, amelyben a dexmedetomidint a vemhesség 16. napjától kezdve és a szoptatás ideje alatt, szubkután úton adták be vemhes patkányoknak, 8 és 32 µg/kg-os adag mellett a kölyköknél kisebb testtömeget, illetve 32 µg/kg-os adag mellett a második generációs szaporulatban magzati és embrionális toxicitást eredményezett. Emellett kijelentették, hogy nem ismert, hogy a Precedex kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

A rendelkezésre álló adatok mérlegelése alapján a CVMP megállapodott ennek az elővigyázatossági intézkedésnek a fontosságáról, és a következőt ajánlotta:

Ha a készítményt várandós nők kezelik, külön gonddal kell eljárni az öninjekciózás elkerülése érdekében, mivel véletlen szisztémás expozíciót követően méhösszehúzóadások és csökkent magzati vérnyomás alakulhat ki.

2.5 Tanács az orvosok számára

A CVMP úgy ítélte meg, hogy az orvosoknak szóló javasolt tanács felsorolja az alfa-2-adrenoreceptor agonisták leggyakoribb farmakológiai hatásait, amelyek a 2.1. szakaszban idézett MRL összefoglaló jelentésből szintén megismerhetők.

Az állítások szerint kamrai ritmuszavart jelentettek, feltehetőleg véletlen öninjekciózást követően, ám az embernél kialakuló mellékhatásról szóló, közzétett jelentésben (Hoyer, M.J., 2006) ilyen nem szerepel. A mondatot egyértelműen olyan elővigyázatossági intézkedésnek tekintették, amely az összes alfa-2-adrenoreceptor agonistára érvényes, és ezért nem kapcsolódik egy meghatározott készítményhez vagy anyaghoz. Úgy ítélték meg, hogy ez megfelelő módja az orvosoknak szóló ilyen tanács megfogalmazásának.

Úgy tekintették, hogy a „toxicitás” kifejezés túladagolásra utal, és mivel nem mindig ez a helyzet, módosítást fogadtak el.

A CVMP megvizsgálta az emberi felhasználásra nem engedélyezett, javasolt ellenszer (atipamezol) beillesztésére vonatkozó ajánlást, és bár nem foglalt állást a pusztán kísérletes körülmények között alkalmazott kezelés ajánlása mellett, arra a következtetésre jutott, hogy a tüneteket tünetileg kell kezelni.

A kérdés mérlegelését követően a CVMP következtetésként az alábbi ajánlást fogadta el:

<Az anyag> egy alfa-2-adrenoreceptor agonista; a felszívódást követően a tünetek klinikai hatásokkal járhatnak, idetartozik a dóziszfüggő szedáltság, a légzés gyengülése, a lelassult szívverés, az alacsony vérnyomás, a szájszárazság, valamint a magas vércukorszint. Kamrai ritmuszavart is jelentettek.

A légzőszervi és hemodinamikai tüneteket tünetileg kell kezelni.

3. Következtetések

A CVMP az emberi egészséget érő kockázatoknak, a javasolt elővigyázatossági intézkedéseknek és az embernél előforduló mellékhatásokra vonatkozó információknak a rendelkezésre álló adatok figyelembevételével elvégzett mérlegelését követően arra a következtetésre jutott, hogy az érintett készítmények termékleírásában ésszerű határidőn belül az alábbi információt kell szerepeltetni:

1. Véletlen szájon keresztüli bevétel vagy öninjekciózás esetén azonnal forduljon orvoshoz, és mutassa meg a készítmény használati utasítását az orvosnak, de NE VEZESSEN, mivel nyugtató hatás alakulhat ki és megváltozhat a vérnyomás.
2. A bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezés kerülendő.
3. A szerrel való érintkezést követően bő vízzel azonnal mossa le az érintett bőrfelületet!
4. A készítménnyel szennyezett, a bőrrel közvetlenül érintkező ruhadarabokat vesse le!
5. Ha a készítmény véletlenül a szembe kerül, friss vízzel alaposan öblítse ki! Ha tünetek jelentkeznek, forduljon orvoshoz!
6. Ha a készítményt várandós nők kezelik, külön gonddal kell eljárni az öninjekciózás elkerülése érdekében, mivel véletlen szisztémás expozíciót követően méhösszehúzódások és csökkent magzati vérnyomás alakulhat ki.
7. Tanács az orvosok számára:
<Az anyag> egy alfa-2-adrenoreceptor agonista; a felszívódást követően a tünetek klinikai hatásokkal járhatnak, idetartozik a dóziszfüggő szedáltság, a légzés gyengülése, a lelassult szívverés, az alacsony vérnyomás, a szájszárazság, valamint a magas vércukorszint. Kamrai ritmuszavart is jelentettek. A légzőszervi és hemodinamikai tüneteket tünetileg kell kezelni.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az elővigyázatossági intézkedésekre vonatkozóan javasolt általános mondatok a Hollandiától kapott értesítésre való válaszként adott végleges ajánlások. Az elővigyázatossági intézkedéseket következőképpen szerepeltetni kell az alfa-2-adrenoreceptor agonistákat tartalmazó, szóban forgó állatgyógyászati készítmények termékleírásában.

A CVMP ezenfelül azt javasolja, hogy az alfa-2-adrenoreceptor agonistákra vonatkozó elővigyázatossági intézkedések tekintetében elfogadott mondatokat be kell illeszteni az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatásba, amelyet a nemzeti szabályozási kerettel összhangban kell végrehajtani.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az elővigyázatossági intézkedésekre vonatkozó fenti tudományos ajánlások az alfa-2-adrenoreceptor agonistákat tartalmazó egyéb injektálható készítményekre is alkalmazandók.

Végezetül pedig a CVMP az ügy sürgősségét mérlegelve arra a következtetésre jutott, hogy tekintettel arra, hogy ezek az alfa-2-adrenoreceptor agonistákat tartalmazó készítmények régóta forgalomban vannak, és bár ezekre az új figyelmeztetésekre egyértelműen szükség van, a sürgős intézkedések nem tekinthetők arányosnak.