

ALLEGATO I

**PAESE, NOME DI FANTASIA, PRINCIPIO ATTIVO,
NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO,
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
INTERESSATO DALLA PROCEDURA**

Paese	Nome di fantasia	Principio attivo	Numero autorizzazione all'immissione in commercio	Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio
AT	Rompun	Xilazina	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xilazina	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd, Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
AT	Domosedan	Detomidina	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAESI BASSI
AT	Domitor	Medetomidina	8-00144	Pfizer Animal Health BV ,Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAESI BASSI
BE	Rompun 2%	Xilazina cloridrato	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIO
BE	Rompun Droge Stof	Xilazina cloridrato	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIO
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidina cloridrato	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIO
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidina cloridrato	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIO
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidina cloridrato	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIO
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidina	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidina cloridrato	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIO
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Xilazina cloridrato	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, PAESI BASSI
CZ	Sedivet 1%	Romifidina cloridrato	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANIA
CZ	Domosedan inj.	Detomidina cloridrato	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIO
DE	Sedivet	Romifidina cloridrato	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
DE	Rompun TS	Xilazina cloridrato	6293723.00.00	BayerVital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANIA
DE	Rompun 2%	Xilazina cloridrato	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANIA
DE	Domosedan	Detomidina cloridrato	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANIA

Paese	Nome di fantasia	Principio attivo	Numero autorizzazione all'immissione in commercio	Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio
DE	Domitor	Medetomidina cloridrato	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANIA
DE	Xylazin 2%	Xilazina cloridrato	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, GERMANIA
DK	Sedivet Vet.	Romifidina	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
DK	Rompun Vet.	Xilazina	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xilazina	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidina	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, SPAGNA
ES	Domosedan	Detomidina cloridrato	9059 I	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), SPAGNA
ES	Domitor	Medetomidina cloridrato	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), SPAGNA
FI	Rompun vet	Xilazina cloridrato	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANIA
FI	Domosedan	Detomidina cloridrato	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo FINLANDIA
FI	Domitor vet	Medetomidina cloridrato	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo FINLANDIA
FR	Rompun 2%	Xilazina cloridrato	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xilazina cloridrato	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidina cloridrato	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidina cloridrato	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Medetomidina cloridrato	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidina	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Xilazina	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xilazina	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	Romifidina	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., GERMANIA
HU	Rompun	Xilazina	411/1991.	Bayer Hungária Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 50, UNGHERIA
HU	Domosedan	Detomodine cloridrato	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGHERIA

Paese	Nome di fantasia	Principio attivo	Numero autorizzazione all'immissione in commercio	Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio
HU	Domitor	Medetomidina cloridrato	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 123 Budapest Alkotás u. 53, UNGHERIA
HU	Primazin 2 % injection	Xilazina	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, PAESI BASSI
IE	Sedivet	Romifidina	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, REGNO UNITO
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xilazina	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDA
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazina	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDA
IE	Domosedan Injection	Detomidina cloridrato	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDA
IE	Domitor Injection	Medetomidina cloridrato	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDA
IS	Domosedan, vet.	Detomidina	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoon, FINLANDIA
IS	Chanazine 2%, vet.	Xilazina	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDA
IS	Chanazine 10%, vet.	Xilazina	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDA
IS	Rompun, vet.	Xilazina	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANIA
IT	Sedivet	Romifidina	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIA
IT	Rompum	Xilazina	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIA
IT	Rompum 2%	Xilazina	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIA
IT	Domosedan	Detomidina	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidina	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	Xilazina	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAESI BASSI
LV	Domitor	Medetomidina	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAESI BASSI
NL	Sedivet	Romifidina	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, PAESI BASSI

Paese	Nome di fantasia	Principio attivo	Numero autorizzazione all'immissione in commercio	Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio
NL	Xylalin	Xilazina	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAESI BASSI
NL	Rompun droog	Xilazina	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAESI BASSI
NL	Rompun	Xilazina	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAESI BASSI
NL	Xylazine 5'+mg	Xilazina	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, PAESI BASSI
NL	Aescoket Plus	Xilazina, chetamina, atropina	7986	Aesculaap BV Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, PAESI BASSI
NL	Sedazine 20 Inj.	Xilazina	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206°, 4321 GW Oudewater, PAESI BASSI
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xilazina	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAESI BASSI
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xilazina	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAESI BASSI
NL	Xylazine 20 Inj.	Xilazina	10080	Kepro BV Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, PAESI BASSI
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xilazina	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, PAESI BASSI
NL	Chanazine 2%	Xilazina	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
NL	Domosedan	Detomidina	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAESI BASSI
NL	Domosedan	Detomidina	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAESI BASSI
NL	Domosedan	Detomidina	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAESI BASSI
NL	Domosedan	Detomidina	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAESI BASSI
NL	Domosedan	Detomidina	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAESI BASSI
NL	Domosedan	Detomidina	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAESI BASSI
NL	Domitor	Medetomidina	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAESI BASSI

Paese	Nome di fantasia	Principio attivo	Numero autorizzazione all'immissione in commercio	Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio
NL	Domitor	Medetomidina	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAESI BASSI
NO	Sedivet vet	Romifidina	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANIA
NO	Rompun vet	Xilazina	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, GERMANIA
PL	Sedivet 1%	Romifidina	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
PL	Domosedan	Detomidina cloridrato	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDIA
PL	Domitor	Medetomidina cloridrato	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDIA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidina	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCIA
PT	Domitor	Medetomidina	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTOGALLO
PT	Domosedan	Detomidina	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTOGALLO
PT	Chanazine 2%	Xilazina	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão, 40 Agualva-Cacém, 2735-340 Agualva, Cacém, Lisbon, PORTOGALLO
PT	Rompun	Xilazina	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTOGALLO
RO	Xylazine 2% xylazine	Xilazina	161895/3 del 06.12.2002 (scaduta)	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, Paesi Bassi
RO	Domosedan	Detomidina	221972/2 del 23.01.2004 (valida fino al 23.1.2009)	Pfizer Global Manufacturing, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIUM (variazione IA,1 – in attesa Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REGNO UNITO)
RO	Domitor	Medetomidina	221972/3 del 23.01.2004 (valida fino al 23.1.2009)	Pfizer Global Manufacturing, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIUM (variazione IA,1 – in attesa Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REGNO UNITO)

Paese	Nome di fantasia	Principio attivo	Numero autorizzazione all'immissione in commercio	Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio
SE	Sedivet vet.	Romifidina cloridrato	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
SE	Rompun vet.	Xilazina cloridrato	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidina cloridrato	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDIA
SE	Domitor vet.	Medetomidina cloridrato	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDIA
SK	Chanazine 2%	Xilazina	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
SL	Chanazine 2%	Xilazina	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domitor	Medetomidina	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domosedan	Detomodine	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidina	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, REGNO UNITO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidina cloridrato	03649/4000	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidina cloridrato	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, REGNO UNITO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidina cloridrato	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, REGNO UNITO
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidina cloridrato	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDIA
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidina cloridrato	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, REGNO UNITO
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazina	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, REGNO UNITO
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xilazina	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, REGNO UNITO
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xilazina	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, REGNO UNITO

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione e antefatti

I prodotti elencati nell'allegato I sono autorizzati in vari SM per uso parenterale e contengono romifidina, xilazina, detomidina e medetomidina, che sono agonisti dei recettori alfa2-adrenergici.

Si tratta di prodotti usati per la sedazione o l'analgesia di varie specie animali. La maggior parte di questi prodotti si presenta in forma di soluzione iniettabile, mentre altri si presentano in polvere da disciogliere in acqua per preparazione iniettabile.

Il 21 agosto 2006 l'autorità di regolamentazione competente per i medicinali per uso veterinario dei Paesi Bassi, il *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Commissione di valutazione del farmaco) *Bureau Diergeneesmiddelen*, ha comunicato all'EMA, ai sensi dell'art. 78 par. 1 della direttiva 2001/82/CE, così come successivamente modificata dalla direttiva 2004/28/CE, l'intenzione di apportare modifiche a 21 autorizzazioni all'immissione in commercio. Si tratta di autorizzazioni per prodotti medicinali per uso veterinario aventi come principio attivo un agonista dei recettori alfa2-adrenergici (romifidina, xilazina, detomidina o medetomidina) e approvati per la somministrazione parenterale (iniezione). Le modifiche consistevano nell'aggiunta alla documentazione dei prodotti di una serie di nuove misure precauzionali riguardanti la sicurezza per gli utilizzatori e informazioni sulle reazioni avverse nell'uomo.

I dati di farmacovigilanza esaminati dalla competente autorità regolamentare dei Paesi Bassi che hanno determinato l'intenzione di modificare le autorizzazioni riguardano una sospetta reazione avversa (SAR) già descritta in letteratura in un soggetto umano, in cui si sono registrati effetti cardiovascolari e sul sistema nervoso centrale nei 3 giorni successivi alla auto-iniezione accidentale di Sedivet (riferimento: 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 Case Ref No NLBBD 1368).

Sulla base della notifica inviata dalla competente autorità regolamentare dei Paesi Bassi, il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) ha preso in considerazione le seguenti proposte di misure precauzionali:

Misure precauzionali:

1. In caso di accidentale assunzione per bocca o di auto-iniezione, rivolgersi immediatamente ad un medico e mostrargli il foglietto illustrativo del prodotto. NON mettersi alla guida di veicoli poiché la sostanza può indurre sedazione e variazioni della pressione sanguigna.
2. Evitare il contatto con la pelle e indossare guanti impermeabili quando si maneggia il prodotto.
3. In caso di contatto con la pelle, lavare immediatamente con abbondante acqua.
4. In caso di contatto accidentale del prodotto con gli occhi, sciacquare con abbondante acqua fresca. Se l'irritazione persiste, rivolgersi ad un medico.
5. Togliere gli indumenti contaminati.
6. Le donne in gravidanza non devono maneggiare il prodotto.
7. INDICAZIONE PER I MEDICI: <La sostanza> è un agonista dei recettori alfa2-adrenergici la cui tossicità può avere effetti clinici come sedazione, depressione respiratoria e coma, bradicardia e ipotensione e iperglicemia. Sono state segnalate anche aritmie ventricolari. Instaurare una terapia di supporto assieme all'appropriata terapia intensiva.

Il CVMP ha inoltre considerato le seguenti informazioni riguardanti reazioni avverse nell'uomo:

- Nei casi di contatto con la pelle non è possibile escludere irritazione, sensibilizzazione, dermatite da contatto ed effetti a livello sistemico.

Nel corso della seduta del 12-14 settembre 2006, il CVMP ha avviato una procedura di valutazione della questione riguardante tali prodotti ai sensi dell'art. 78 par. 3 della direttiva 2001/82/CE. Il 14 settembre 2006 il CVMP ha deciso di comunicare le misure precauzionali e le informazioni proposte sulle reazioni avverse nell'uomo ai titolari interessati delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC). I titolari delle AIC sono stati invitati ad inviare le proprie osservazioni e a motivare le eventuali controproposte entro il 16 ottobre 2006.

I dati di farmacovigilanza esaminati comprendevano la sospetta reazione avversa (SAR) in un soggetto umano già descritta in letteratura con effetti cardiovascolari e sul sistema nervoso centrale (Hoyer, M.J., 2006). Sono inoltre stati valutati gli eventuali dati riservati presentati dai titolari delle AIC relativi ai prodotti oggetto di tali studi. Sono state prese in considerazione anche le risultanze di un'indagine europea condotta sugli agonisti dei recettori alfa2-adrenergici.

Ai fini della valutazione scientifica il CVMP ha altresì considerato altri dati pubblicati.

Il 3 giugno 2008 la Commissione europea ha chiesto al comitato di effettuare la procedura prendendo in considerazione tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio dei 21 prodotti notificati in tutta l'UE.

A seguito di tale richiesta il CVMP, nel corso della riunione del 15-17 luglio 2008, ha riavviato la procedura di valutazione dei prodotti indicati dagli Stati membri. I titolari delle AIC sono stati invitati ad inviare le proprie osservazioni e a sottoporre le eventuali controproposte entro il 16 settembre 2008. Non sono stati presentati nuovi dati rilevanti.

Pertanto, nel corso della riunione plenaria del luglio 2008, il CVMP ha deciso (16 luglio 2008) di seguire la procedura di cui all'articolo 78 della direttiva 2001/82/CE, così come successivamente modificata, per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio detenute nell'UE per i 21 prodotti contenenti agonisti dei recettori alfa2-adrenergici inizialmente notificati e di riesaminare di conseguenza il precedente parere iniziale.

Il 16 luglio 2008 è stato adottato un elenco di domande rivedute destinato ai titolari interessati delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Discussione

Le misure precauzionali proposte si riferiscono a problematiche diverse per la sicurezza degli utilizzatori. Le misure rivolte agli utilizzatori riguardano gli effetti sedativi e ipotensivi a livello sistemico, il contatto con la pelle, il contatto con gli occhi e i rischi per le donne in gravidanza. L'indicazione destinata ai medici riporta i possibili effetti clinici e il trattamento suggerito.

Nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento per un altro prodotto, Sedaxylan, contenente un agonista dei recettori alfa2-adrenergici, è stata condotta una valutazione della sicurezza per l'utilizzatore. Ne è risultata una serie di misure precauzionali concordate da tutti gli Stati membri interessati e dal richiedente.

Successivamente detta serie di misure precauzionali è servita da base per le proposte avanzate dalla competente autorità regolamentare dei Paesi Bassi per la procedura ai sensi dell'art. 78 della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche.

Di seguito si dà una valutazione distinta di ciascuna proposta di misura precauzionale e delle informazioni sulle reazioni avverse nell'uomo.

2.1 Effetto sistemico sedativo e ipotensivo

Sebbene fosse ignota la precisa quantità di esposizione (dose) dell'iniezione accidentale nel caso segnalato di reazione avversa in un soggetto umano (Hoyer, M.J., 2006), è stato concluso che gli effetti clinici osservati – *il 1° giorno, perdita di coscienza (con risposta alle stimolazioni esterne), allucinazioni, bradicardia e ipotensione, vasocostrizione e vasodilatazione; il 2° giorno, sonnolenza, lieve cefalea, perdita di memoria e affaticamento* – erano imputabili al prodotto (Sedivet). L'esposizione massima è stata stimata in 0,3 ml di Sedivet (pari a 3 mg di romifidina). Non c'erano segnalazioni di esposizione orale.

Il CVMP ha inoltre preso in esame le relazioni sintetiche sugli MRL (limiti massimi di residui) pubblicate relative a xilazina, detomidina e romifidina. Dato che nell'uomo sono possibili effetti a livello sistemico già a dosi piuttosto basse di romifidina (0,2 mg/persona), il CVMP ha concluso che gli effetti osservati in una persona che si era accidentalmente iniettata una dose massima di 0,3 ml di Sedivet (3 mg di romifidina) potevano essere collegati al principio attivo del prodotto. La xilazina ha mostrato di indurre sedazione, rilassamento muscolare e analgesia dopo un'unica somministrazione endovenosa di 0,27 o 0,68 mg/kg di peso corporeo oppure dopo un'unica somministrazione orale di 0,54 mg/kg di peso corporeo. La medetomidina, che è collegata da un punto di vista strutturale alla detomidina, ha causato, alla dose di 0,67 µg/kg di peso corporeo somministrata per endovena, ipotensione e sedazione per almeno 8 ore, come segnalato nella relazione sintetica sugli MRL della detomidina.

Il CVMP ha inoltre ritenuto giustificata l'estrapolazione delle avvertenze proposte ad altri agonisti dei recettori alfa2-adrenergici, in quanto tutte queste sostanze condividono la stessa modalità di azione farmacologica e alcune di esse hanno mostrato effetti simili nell'uomo.

Le misure precauzionali proposte sono state giudicate appropriate e proporzionate in quanto si riferiscono agli effetti clinici prevedibili a seconda della quantità iniettata o ingerita e in quanto mettono in evidenza uno dei maggiori pericoli per il veterinario dopo un caso di auto-iniezione accidentale o ingestione del prodotto, ovvero l'effetto sedativo in relazione alla guida di veicoli.

Pertanto il CVMP ha convenuto per la seguente raccomandazione:

In caso di accidentale assunzione per bocca o di auto-iniezione, rivolgersi immediatamente ad un medico e mostrargli il foglietto illustrativo del prodotto. NON mettersi alla guida di veicoli poiché la sostanza può indurre sedazione e variazioni della pressione sanguigna.

2.2 Contatto con la pelle

Nel caso segnalato di reazione avversa nell'uomo (Hoyer, M.J., 2006) non erano disponibili dati sull'esposizione cutanea.

Nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento per Sedaxylan, è stata condotta una valutazione della sicurezza per l'utilizzatore. La conclusione generale è stata che la xilazina cloridrato è moderatamente irritante per la pelle umana a seguito di esposizione prolungata, sebbene non vi fossero segnalazioni di casi di irritazione cutanea né di sensibilizzazione da xilazina. È stato quindi concluso che non si possono escludere effetti a livello sistemico a seguito di esposizione cutanea, il che ha portato alla formulazione proposta, accettata da tutti gli Stati membri interessati e dal richiedente.

Nelle relazioni sugli MRL di xilazina e romifidina si afferma che queste sostanze non sono state testate relativamente al potenziale di sensibilizzazione cutanea. La relazione sull'MRL della detomidina non accenna a tale aspetto. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Catapresan, un prodotto medicinale umano contenente clonidina (per iniezione e in compresse), un agonista dei recettori alfa2-adrenergici, le reazioni avverse a livello cutaneo elencate a seguito di esposizione per via non specificata sono eruzione, orticaria, prurito e perdita dei peli e dei capelli con un'incidenza nei pazienti compresa tra 1/100 e 1/10000.

Il CVMP ha preso in considerazione i dati forniti da uno dei titolari delle AIC sulle caratteristiche del prodotto in termini di sensibilizzazione e dermatite da contatto. Tali effetti non erano mai stati segnalati dopo l'uso del prodotto (detomidina). Facendo riferimento a dati sull'ipersensibilità da contatto alla detomidina e a 10 studi sull'esposizione per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa, il titolare dell'AIC ha concluso che il rischio di sensibilizzazione e dermatite da contatto è minimo.

Il CVMP ha inoltre considerato i dati riservati forniti da un altro titolare di AIC relativi a tre dei prodotti.

Dopo aver valutato tutti i dati a disposizione, il CVMP ha concluso che le misure precauzionali proposte relative al contatto cutaneo appaiono appropriate. In mancanza di dati sufficienti di studi sulle reazioni avverse nell'uomo, il CVMP non ha accettato una raccomandazione per l'aggiunta di informazioni su irritazione, sensibilizzazione, dermatite da contatto ed effetti a livello sistemico indotti dal contatto cutaneo della sostanza. Inoltre, l'art. 78 della direttiva 2001/82/CE si applica solo all'aggiunta delle misure precauzionali di questa procedura.

La raccomandazione sull'uso di guanti per la manipolazione di tali prodotti è stata ritenuta poco praticabile per il veterinario. Al contrario, la raccomandazione sul lavaggio immediato della parte cutanea esposta è stata ritenuta sensata e proporzionata, come anche l'indicazione di togliere gli indumenti contaminati, data la mancanza di studi sull'esposizione di lungo termine per l'uomo.

In conclusione il CVMP ha concordato la seguente raccomandazione:

Evitare il contatto con la pelle, gli occhi o le mucose.

In caso di contatto con la pelle, lavare immediatamente con abbondante acqua.

Togliere gli indumenti contaminati a contatto diretto con la pelle.

2.3 Contatto con gli occhi

Nel caso segnalato di reazione avversa nell'uomo (Hoyer, M.J., 2006) non erano disponibili dati sull'esposizione oculare.

Il CVMP ha preso in esame i dati pubblicati sulla tossicità sistemica per l'uomo a seguito di esposizione oculare a xilazina cloridrato, sulla tossicità per la cornea di xilazina e clonidina (in associazione a chetamina) nel ratto, e sulla cataratta reversibile in forma acuta indotta da xilazina e da anestesia tramite chetamina-xylazina nel ratto e nel topo.

Un assorbimento sistemico della xilazina è stato segnalato nell'uomo a seguito di esposizione oculare tramite irrigazione degli occhi con xilazina. I dati sono stati giudicati utili in riferimento alla modalità di esposizione più comune, ovvero con spruzzo accidentale del farmaco negli occhi, ad esempio quando la siringa si stacca dall'ago.

Il CVMP ha ritenuto difficile poter valutare se i dati sugli effetti della xilazina sulla cornea emersi negli studi su topo e ratto siano utili per l'uomo. Tuttavia le risultanze sono state ritenute sufficienti per giustificare un'avvertenza contro il pericolo di esposizione oculare e un'indicazione su come comportarsi in caso di esposizione accidentale oculare.

Dopo aver considerato i dati e le osservazioni presentati dai titolari delle AIC, il CVMP ha deciso la seguente raccomandazione:

In caso di contatto accidentale del prodotto con gli occhi, sciacquare con abbondante acqua fresca. In caso si manifestino sintomi, rivolgersi ad un medico.

2.4 Rischi per le donne in gravidanza

Nel caso segnalato di reazione avversa (Hoyer, M.J., 2006) nell'uomo non erano disponibili dati sul rischio per le donne in gravidanza.

Il CVMP ha esaminato i dati pubblicati sugli effetti della xilazina cloridrato sulla pressione endouterina nelle vacche, l'effetto ossitocico della xilazina sull'utero del cane, gli effetti di detomidina, romifidina e xilazina sulla pressione endouterina e di sedazione nel cavallo e gli effetti della xilazina su pressione endouterina, flusso ematico uterino, funzionalità cardiovascolare e polmonare di gestante e feto nella capra.

Un effetto di tipo ossitocico della xilazina nell'utero è noto. A tale effetto si fa riferimento nel RCP di Sedaxylan nell'avvertenza contro l'uso nell'ultimo periodo della gravidanza dell'animale, in particolare nei bovini e nei gatti. Il RCP di Sedaxylan afferma inoltre che il prodotto non ha mostrato effetti teratogeni o fetotossici.

Per quanto riguarda la relazione sul MRL della detomidina, gli effetti di questa sulle vacche gravide sono sembrati inferiori a quelli descritti per la xilazina; tuttavia nelle cavalle trattate con 20 µg/kg di peso corporeo, 4 gravidanze su 10 hanno registrato varie anomalie di significato non chiaro. Nella relazione sul MRL della detomidina sono segnalati due studi di teratologia orale (ratto e coniglio). Lo studio sul coniglio non ha evidenziato effetti teratogeni o fetotossici della detomidina fino alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo. Il NOEL è risultato pari a 0,5 mg/kg peso corporeo/die e si riferisce alla tossicità per la madre. Nello studio sul ratto, il NOEL di 0,1 mg/kg peso corporeo/die è riferito alla tossicità e alla teratogenicità per feto e madre. Entrambe le dosi sono superiori al NOEL correlato agli effetti farmacologici acuti.

Nel RCP di un medicinale umano, Catapresin, si afferma che il principio attivo supera la barriera placentare. Precedex è un prodotto contenente dexmedetomidina, l'enantiomero attivo della medetomidina, approvato per l'uso umano negli Stati Uniti. Sono stati presi in considerazione i dati dell'etichetta NDA (New Drug Application) di Precedex approvata negli Stati Uniti in cui è indicato che la dexmedetomidina va usata in gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i possibili rischi per il feto. Non esistono studi adeguati e validamente controllati sulle donne gravide. La sicurezza di Precedex durante il travaglio e il parto non è stata studiata. Non si sono tuttavia osservati effetti teratogeni dopo somministrazione sottocutanea di dexmedetomidina a dosi fino a 200 µg/kg nei ratti dal 5° al 16° giorno di gestazione e dopo somministrazione endovenosa di dosi fino a 96 µg/kg nei conigli dal 6° al 18° giorno di gestazione. Nei ratti si è tuttavia osservata fetotossicità a seguito di somministrazione sottocutanea di 200 µg/kg, come dimostrato dall'aumento delle perdite postimpianto e dalla diminuzione dei nati vivi. In un altro studio sulla riproduzione in cui la dexmedetomidina è stata somministrata per via sottocutanea a femmine di ratto a partire dal 16° giorno di gestazione fino all'allattamento, si è avuta una diminuzione del peso alla nascita (alle dosi di 8 e 32 µg/kg) nonché fetotossicità ed embriotossicità nella seconda cucciolata (alla dose di 32 µg/kg). Viene inoltre indicato che non è noto se Precedex sia o meno escreto nel latte umano.

Dopo aver considerato tutti i dati a disposizione, il CVMP ha concordato sull'importanza di questa misura precauzionale raccomandando la seguente indicazione:

Qualora il prodotto venga maneggiato da donne in gravidanza, è opportuno prestare particolare attenzione per evitare un'auto-iniezione accidentale, in quanto un'esposizione sistemica accidentale può indurre contrazioni uterine e ipotensione nel feto.

2.5 Indicazioni per i medici

Il CVMP ha ritenuto che la proposta indicazione per i medici riporti gli effetti farmacologici più comuni degli agonisti dei recettori alfa2-adrenergici quale è stato possibile ricavare anche dalle relazioni sull'MRL già citate nella sezione 2.1.

Viene indicato che sono state segnalate aritmie ventricolari, probabilmente a seguito di auto-iniezioni accidentali, tuttavia la relazione pubblicata sulla reazione avversa nell'uomo (Hoyer, M.J., 2006) non segnala reazioni di questo tipo. La frase è stata chiaramente considerata una misura precauzionale applicabile a tutti gli agonisti dei recettori alfa2-adrenergici e pertanto non collegata ad un prodotto o una sostanza specifici. Si ritiene che questo sia il modo più corretto di formulare un'indicazione di questo tipo per i medici.

Si è ritenuto che il termine "tossicità" implichi un sovradosaggio e, dato che non è necessariamente così, si è deciso per una modifica.

Il CVMP ha inoltre preso in considerazione una raccomandazione volta ad inserire un antidoto suggerito (atipamezolo) che non è approvato per l'uso umano e, pur non favorevole a raccomandare un trattamento impiegato solo a livello sperimentale, ha concluso che i sintomi vadano trattati a livello sintomatico.

Dopo debita considerazione, il CVMP ha convenuto per la seguente raccomandazione:

<La sostanza> è un agonista dei recettori alfa2-adrenergici che, se assorbito, può dar luogo a sintomi tra cui effetti clinici come sedazione dose-dipendente, depressione respiratoria, bradicardia, ipotensione, secchezza delle fauci e iperglicemia. Sono state segnalate anche aritmie ventricolari.

Eventuali manifestazioni a livello respiratorio ed emodinamico andranno trattate a livello sintomatico.

3. Conclusioni

Il CVMP, dopo aver considerato il rischio per la salute umana, le misure precauzionali e le informazioni sulle reazioni avverse nell'uomo proposte ha concluso, alla luce dei dati a disposizione, che la documentazione dei prodotti interessati andrà aggiornata in tempi ragionevoli in modo da includere quanto segue:

1. In caso di accidentale assunzione per bocca o di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico e mostrargli il foglietto illustrativo del prodotto. NON mettersi alla guida di veicoli poiché la sostanza può indurre sedazione e variazioni della pressione sanguigna.
2. Evitare il contatto con la pelle, gli occhi o le mucose.
3. In caso di contatto con la pelle, lavare immediatamente con abbondante acqua.
4. Togliere gli indumenti contaminati a contatto diretto con la pelle.
5. In caso di contatto accidentale del prodotto con gli occhi, sciacquare con abbondante acqua fresca. In caso si manifestino sintomi, rivolgersi ad un medico.
6. Qualora il prodotto venga maneggiato da donne in gravidanza, è opportuno prestare particolare attenzione per evitare un'auto-iniezione accidentale, in quanto un'esposizione sistemica accidentale può indurre contrazioni uterine e ipotensione nel feto.
7. Indicazione per i medici:
<La sostanza> è un agonista dei recettori alfa2-adrenergici che, se assorbito, può dar luogo a sintomi tra cui effetti clinici come sedazione dose-dipendente, depressione respiratoria, bradicardia, ipotensione, secchezza delle fauci e iperglicemia. Sono state segnalate anche aritmie ventricolari. Eventuali manifestazioni a livello respiratorio ed emodinamico andranno trattate a livello sintomatico.

Il CVMP ha concluso che le frasi generali raccomandate sulle misure precauzionali costituiscono le raccomandazioni definitive fornite in risposta alla notifica ricevuta dai Paesi Bassi. In conclusione, le misure precauzionali devono essere accolte nella documentazione dei prodotti medicinali veterinari interessati che contengono agonisti dei recettori alfa2-adrenergici.

Inoltre il CVMP raccomanda che le dichiarazioni concordate sulle misure precauzionali per gli agonisti dei recettori alfa2-adrenergici siano inserite nelle pertinenti linee guida sul Riassunto delle caratteristiche del prodotto, per essere applicate nel rispetto del quadro normativo nazionale.

Il CVMP ha concluso che tali raccomandazioni scientifiche riguardanti le misure precauzionali si applicano anche ad altri prodotti iniettabili che contengono agonisti dei recettori alfa2-adrenergici.

Infine, considerando l'urgenza della questione, il CVMP ha concluso che, essendo i prodotti contenenti agonisti dei recettori alfa2-adrenergici sul mercato ormai da molto tempo e pur ritenendo chiaramente necessarie queste nuove dichiarazioni, l'adozione di misure urgenti non è proporzionata.