

**I PRIEDAS**

**ŠALIS, SUGALVOTAS PREPARATO PAVADINIMAS, VEIKLIOJI MEDŽIAGA  
REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS,  
SU KREIPIMOSI PROCEDŪRA SUSIJĘS REGISTRAVIMO LIUDIJIMO  
TURĖTOJAS**

Šalis	Sugalvotas preparato pavadinimas	Veiklioji medžiaga	Registravimo liudijimo numeris	Registravimo liudijimo turėtojas
AT	Rompun	ksilazinas	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2 %	ksilazinas	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galvėjus, AIRIJA
AT	Domosedan	detomidinas	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NYDERLANDAI
AT	Domitor	medetomidinas	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NYDERLANDAI
BE	Rompun 2 %	ksilazino hidrochloridas	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Briuselis, BELGIJA
BE	Rompun Droge Stof	ksilazino hidrochloridas	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Briuselis, BELGIJA
BE	Domosedan 10 mg/ml	detomidino hidrochloridas	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIJA
BE	Domitor 1 mg/ml	medetomidino hidrochloridas	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIJA
BE	Sedivet 10 mg/ml	romifidino hidrochloridas	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Briuselis, BELGIJA
CY	Sedivet 1 % Solution for injection 10 mg/ml	romifidinas	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	medetomidino hidrochloridas	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIJA
CZ	Xylazine 2 % Alfasan	ksilazino hidrochloridas	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, NYDERLANDAI
CZ	Sedivet 1 %	romifidino hidrochloridas	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, VOKIETIJA
CZ	Domosedan inj.	detomidino hidrochloridas	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIJA
DE	Sedivet	romifidino hidrochloridas	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheimas, VOKIETIJA
DE	Rompun TS	ksilazino hidrochloridas	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusenas, VOKIETIJA
DE	Rompun 2 %	ksilazino hidrochloridas	6293841.00.00	BayerVital GmbH, 51368 Leverkusenas, VOKIETIJA
DE	Domosedan	detomidino hidrochloridas	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsrühė, VOKIETIJA
DE	Domitor	medetomidino hidrochloridas	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsrühė, VOKIETIJA

Šalis	Sugalvotas preparato pavadinimas	Veiklioji medžiaga	Registravimo liudijimo numeris	Registravimo liudijimo turėtojas
DE	Xylazin 2 %	ksilazino hidrochloridas	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Diuseldorfas, VOKIETIJA
DK	Sedivet Vet.	romifidinas	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheimas, VOKIETIJA
DK	Rompun Vet.	ksilazinas	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	ksilazinas	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	romifidinas	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n., 08190 Sant Cugat del Valles. Barcelona, ISPANIJA
ES	Domosedan	detomidino hidrochloridas	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraliaja, 28108 Alcobendas (Madridas), ISPANIJA
ES	Domitor	medetomidino hidrochloridas	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraliaja, 28108 Alcobendas (Madridas), ISPANIJA
FI	Rompun vet	ksilazino hidrochloridas	6047	Bayer HealthCare AG Animal Health Division, 51368, Leverkusenas, VOKIETIJA
FI	Domosedan	detomidino hidrochloridas	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, SUOMIJA
FI	Domitor vet	medetomidino hidrochloridas	9501	Orion oyj P.O. Box 65, 02201 Espoo, SUOMIJA
FR	Rompun 2 %	ksilazino chlorhidratas	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	ksilazino chlorhidratas	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	detomidino chlorhidratas	10076	PFIZER
FR	Sedivet	romifidino chlorhidratas	11004	BOEHRINGER INGELHEIM PRANCŪZIJA
FR	Domitor	medetomidino chlorhidratas	10718	PFIZER
GR	Domitor	medetomidinas	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2 %	ksilazinas	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	ksilazinas	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	romifidinas	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., VOKIETIJA
HU	Rompun	ksilazinas	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, VENGRIJA
HU	Domosedan	detomidino hidrochloridas	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, VENGRIJA
HU	Domitor	medetomidino hidrochloridas	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, VENGRIJA

Šalis	Sugalvotas preparato pavadinimas	Veiklioji medžiaga	Registravimo liudijimo numeris	Registravimo liudijimo turėtojas
HU	Primazin 2 % injection	ksilazinas	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, NYDERLANDAI
IE	Sedivet	romifidinas	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, DIDŽIOJI BRITANIJA
IE	Chanazine 2 % Solution for Injection	ksilazinas	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galvėjus, Airija, DIDŽIOJI BRITANIJA
IE	Chanazine 10 % Solution for Injection	ksilazinas	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galvėjus, AIRIJA
IE	Domosedan Injection	detomidino hidrochloridas	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Korkas, AIRIJA
IE	Domitor Injection	medetomidino hidrochloridas	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Korkas, AIRIJA
IS	Domosedan, vet.	detomidinas	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, SUOMIJA
IS	Chanazine 2 %, vet.	ksilazinas	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálisi 13, 110 Reikjavikas, ISLANDIJA
IS	Chanazine 10 %, vet.	ksilazinas	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálisi 13, 110 Reikjavikas, ISLANDIJA
IS	Rompun, vet.	ksilazinas	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusenas, VOKIETIJA
IT	Sedivet	romifidinas	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIJA
IT	Rompum	ksilazinas	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milanai, ITALIJA
IT	Rompum 2 %	ksilazinas	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milanai, ITALIJA
IT	Domosedan	detomidinas	100102	Orion
IT	Domitor	medetomidinas	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2 %	ksilazinas	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NYDERLANDAI
LV	Domitor	medetomidinas	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NYDERLANDAI
NL	Sedivet	romifidinas	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, NYDERLANDAI
NL	Xylalin	ksilazinas	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NYDERLANDAI
NL	Rompun droog	ksilazinas	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NYDERLANDAI

Šalis	Sugalvotas preparato pavadinimas	Veiklioji medžiaga	Registravimo liudijimo numeris	Registravimo liudijimo turėtojas
NL	Rompun	ksilazinas	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NYDERLANDAI
NL	Xylazine 5+ mg	ksilazinas	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, NYDERLANDAI
NL	Aescoket Plus	ksilazinas, ketaminas, atropinas	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, NYDERLANDAI
NL	Sedazine 20 Inj.	ksilazinas	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, NYDERLANDAI
NL	Rompun 2 % Injectievloeistof	ksilazinas	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NYDERLANDAI
NL	A.A. Xylazine P.I.	ksilazinas	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NYDERLANDAI
NL	Xylazine s 20 Inj.	ksilazinas	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, NYDERLANDAI
NL	Xylasan 2 % Pro Inj.	ksilazinas	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NYDERLANDAI
NL	Chanazine 2 %	ksilazinas	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galvejus, AIRIJA
NL	Domosedan	detomidinas	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NYDERLANDAI
NL	Domosedan	detomidinas	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NYDERLANDAI
NL	Domosedan	detomidinas	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NYDERLANDAI
NL	Domosedan	detomidinas	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NYDERLANDAI
NL	Domosedan	detomidinas	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NYDERLANDAI
NL	Domosedan	detomidinas	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NYDERLANDAI
NL	Domitor	medetomidinas	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NYDERLANDAI
NL	Domitor	medetomidinas	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NYDERLANDAI
NO	Sedivet vet	romifidinas	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, VOKIETIJA

Šalis	Sugalvotas preparato pavadinimas	Veiklioji medžiaga	Registravimo liudijimo numeris	Registravimo liudijimo turėtojas
NO	Rompun vet	ksilazinas	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, VOKIETIJA
PL	Sedivet 1 %	romifidinas	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheimas, VOKIETIJA
PL	Domosedan	detomidino hidrochloridas	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, SUOMIJA
PL	Domitor	medetomidino hidrochloridas	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, SUOMIJA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	romifidinas	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, PRANCŪZIJA
PT	Domitor	medetomidinas	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALIJA
PT	Domosedan	detomidinas	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALIJA
PT	Chanazine 2 %	ksilazinas	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém, 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisabona, PORTUGALIJA
PT	Rompun	ksilazinas	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGALIJA
RO	Xylazine 2 % xylazine	ksilazinas	161895/3, suteikta 2002 m. gruodžio 6 d. (nebegalioja)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, NYDERLANDAI
RO	Domosedan	detomidinas	221972/2, suteikta 2004 m. sausio 23 d. (galioja iki 2009 m. sausio 23 d.)	Pfizer Global Manufacturing, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIJA (Variacija IA, 1 – nagrinėjama Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kentas CT13 9NJ JUNG TINĖ KARALYSTĖ)
RO	Domitor	medetomidinas	221972/3, suteikta 2004 m. sausio 23 d. (galioja iki 2009 m. sausio 23 d.)	Pfizer Global Manufacturing, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIJA (Variacija IA, 1 – nagrinėjama Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kentas CT13 9NJ JUNG TINĖ KARALYSTĖ)
SE	Sedivet vet.	romifidino hidrochloridas	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheimas, VOKIETIJA
SE	Rompun vet.	ksilazino hidrochloridas	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	detomidino hidrochloridas	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, SUOMIJA

Šalis	Sugalvotas preparato pavadinimas	Veiklioji medžiaga	Registravimo liudijimo numeris	Registravimo liudijimo turėtojas
SE	Domitor vet.	medetomidino hidrochloridas	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, SUOMIJA
SK	Chanazine 2 %	ksilazinas	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galvėjus, AIRIJA
SL	Chanazine 2 %	ksilazinas	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVĒNIJA
SL	Domitor	medetomidinas	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Liubliana, SLOVĒNIJA
SL	Domosedan	detomidinas	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Liubliana, SLOVĒNIJA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for injection	romifidinas	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, DIDŽIOJI BRITANIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	detomidino hidrochloridas	03649/4000	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, SUOMIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	detomidino hidrochloridas	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, DIDŽIOJI BRITANIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	detomidino hidrochloridas	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, DIDŽIOJI BRITANIJA
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for injection	medetomidino hidrochloridas	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, SUOMIJA
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	medetomidino hidrochloridas	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, DIDŽIOJI BRITANIJA
UK	Chanazine 10 % Solution for injection	ksilazinas	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, DIDŽIOJI BRITANIJA
UK	Chanazine 2 % Solution for injection	ksilazinas	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, DIDŽIOJI BRITANIJA
UK	Rompun 2 % w/v Solution for injection	ksilazinas	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, DIDŽIOJI BRITANIJA

**II PRIEDAS**  
**MOKSLINĒS IŠVADOS**

## MOKSLINĖS IŠVADOS

### 1. Įvadas ir pagrindas

I priede nurodyti preparatai – tai įvairiose valstybėse narėse patvirtinti injekciniai vaistai, kurių sudėtyje yra alfa-2 adrenoreceptorių agonistų romifidino, ksilazino, detomidino, medetomidino.

Šie preparatai naudojami įvairių rūšių gyvūnų sedacijos ir analgezijos reikmėms. Dauguma šių preparatų – injekciniai tirpalai, o kiti – milteliai, kuriuos ištirpdžius vandenyje gaunamas injekcinis tirpalas.

2006 m. rugpjūčio 21 d. kompetentinga Nyderlandų veterinarinių vaistų reguliavimo institucija *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Vaistų vertinimo taryba) *Bureau Diergeneesmiddelen*, vadovaudamasi Direktyvos 2001/82/EB, kuri iš dalies pakeista Direktyva 2004/28/EB, 78 straipsnio 1 dalimi, pranešė Europos vaistų agentūrai (EMA) apie ketinimus pakeisti 21 registravimo liudijimą. Šie registravimo liudijimai išduoti leidžiamiesiems (injekciniams) veterinariniams vaistams, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos alfa-2 adrenoreceptorių agonistų (romifidino, ksilazino, detomidino arba medetomidino). Jų variacijų tikslas – preparato aprašymą papildyti nauja informacija apie atsargumo priemones, susijusias su naudotojų sauga ir neigiamu poveikiu žmonėms.

Farmakologinio budrumo duomenys, kuriuos įvertinusi Nyderlandų kompetentinga reguliavimo institucija nusprendė pakeisti registravimo liudijimus – tai paskelbti duomenys apie įtariamą neigiamą poveikį žmonėms (jų širdies ir kraujagyslių bei nervų sistemoms), kuris jaučiamas tris dienas atsitiktinai įsišvirkštus Sedivet (Informacijos šaltinis: 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* veterinarinių vaistų byla Nr. NLBBD 1368).

Remdamasis kompetentingos Nyderlandų reguliavimo institucijos pranešimu, Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) apsvaistė šias siūlomas atsargumo priemones.

Atsargumo priemonės:

1. Atsitiktinai prarijus arba įsišvirkštus preparato, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti jam informacinį lapelį, tačiau NEGALIMA VAIRUOTI, nes preparatas gali sukelti sedaciją ir kraujo spaudimo pokyčius.
2. Naudojant preparatą reikia dėvėti hermetiškas pirštines ir saugotis, kad preparatas nepatektų ant odos.
3. Preparatui patekus ant odos, jį reikia nedelsiant gausiai nuplauti vandeniu.
4. Preparatui atsitiktinai patekus į akis, jas reikia gausiai praplauti švariu vandeniu. Jei sudirginimas nepraeina, būtina kreiptis į gydytoją.
5. Preparatu suteptus drabužius reikia nusivilkti.
6. Nėščios moterys neturėtų liesti šio produkto.
7. PATARIMAI GYDytoJAMS. <Medžiaga> – tai alfa-2 adrenoreceptorių agonistas, kurio toksinės savybės gali sukelti klinikinį poveikį, pasireiškiantį sedacija, kvėpavimo nepakankamumu, koma, bradikardija, hipotenzija ir hiperglikemija. Yra duomenų ir apie skilvelių aritmijų atvejus. Taikomas palaikantis gydymas kartu su atitinkama intensyvia terapija.

Be to, CVMP aptarė tokią su neigiamu poveikiu žmonėms susijusią informaciją.

- Negalima atmesti sudirginimo, sensibilizacijos, kontaktinio dermatito ir sisteminio poveikio galimybes preparatui patekus ant odos.

2006 m. rugsėjo 12–14 d. įvykusiame posėdyje CVMP pradėjo su šiais preparatais susijusią vertinimo procedūrą pagal Direktyvos 2001/82/EB 78 straipsnio 3 dalį. 2006 m. rugsėjo 14 d. CVMP sutiko perduoti siūlomas atsargumo priemones ir informaciją apie neigiamą poveikį žmonėms susijusiems registravimo liudijimo turėtojams. Iki 2006 m. spalio 16 d. jie galėjo pateikti pastabas ir pagrįsti visus atsakomuosius pasiūlymus.

Buvo vertinami farmakologinio budrumo duomenys, t. y. paskelbti duomenys apie įtariamą neigiamą poveikį žmonėms, pasireiškiantį poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai bei centrinei nervų sistemai (*Hoyer, M.J.*, 2006). Be to, įvertinti visi registravimo liudijimo turėtojų pateikti nuosavybės teise priklausantys duomenys šiuose tyrimuose iširtiems preparatams apginti. Aptarti ir Europoje atlikto alfa-2 adrenoreceptorių agonistų tyrimo rezultatai.

CVMP apsvarstė ir kitus moksliniam vertinimui pateiktus viešai skelbiamus duomenis.

2008 m. birželio 3 d. Europos Komisija paprašė CVMP užbaigti vertinimo procedūrą, atsižvelgiant į visus 21 preparato, apie kuriuos pranešta, registravimo liudijimus ES.

2008 m. liepos 15–17 d. įvykusiame posėdyje CVMP iš naujo pradėjo valstybių narių nurodytų preparatų vertinimo procedūrą. Iki 2008 m. rugsėjo 16 d. registravimo liudijimo turėtojai galėjo pateikti pastabas ir atsakomuosius pasiūlymus. Nepateikta jokios svarbios naujos informacijos.

Todėl 2008 m. liepos 16 d. plenariniame posėdyje CVMP sutiko užbaigti procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 78 straipsnį dėl visų 21 preparato, kurių sudėtyje yra alfa-2 adrenoreceptorių agonistų ir apie kuriuos pranešta iš pradžių, registravimo liudijimų ES, ir atitinkamai persvarstyti ankstesnę pirminę nuomonę.

2008 m. liepos 16 d. buvo patvirtintas patikslintas klausimų susijusiems registravimo liudijimo turėtojams sąrašas.

## **2. Aptarimas**

Siūlomos atsargumo priemonės susijusios su įvairiais naudotojų saugos klausimais. Su naudotojų sauga siejamomis atsargumo priemonėmis siekiama apsaugoti naudotoją nuo sisteminio sedacinio ir hipotenzinio poveikio, preparato sąlyčio su oda, patekimo į akis ir pavojaus nėščioms moterims. Patarimuose gydytojams nurodomi galimas preparato klinikinis poveikis ir siūlomas gydymas.

Vykdamas savitarpio pripažinimo procedūrą, susijusią su kitu preparatu, kurioje sudėtyje yra alfa-2 adrenoreceptorių agonisto – Sedaxylan – atliktas naudotojų saugumo vertinimas. Atlikus šį tyrimą parengtos atsargumo priemonės, kurioms tuo metu pritarė visos susijusios valstybės narės ir pareiškėjas.

Vėliau šiomis atsargumo priemonėmis remtasi rengiant pasiūlymus, kuriuos šiai kreipimosi procedūrai pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 78 straipsnį pateikė kompetentinga Nyderlandų reguliavimo institucija.

Kitoje dalyje po vieną vertinamos siūlomos atsargumo priemonės bei informacija apie neigiamą poveikį žmonėms.

## 2.1 Sisteminis sedacinis ir hipotenzinis poveikis

Nors tiksliai nebuvo žinoma, kiek vaisto atsitiktinai iššivirkštė asmuo, kuris patyrė neigiamą poveikį (*Hoyer, M.J., 2006*), prieita prie išvados, kad pasireiškusius klinikinius reiškinius – *sąmonės praradimą (kai asmenį galima pažadinti), haliucinacijas, sulėtėjusį širdies plakimo dažnį ir žemą kraujospūdį, kraujagyslių susiaurėjimą ir išsiplėtimą – pirmąją dieną ir mieguistumą, nedidelį galvos skausmą, atminties sutrikimą ir nuovargį – antrąją dieną* – galima priskirti preparatui Sedivet. Nustatyta, kad šis asmuo iššivirkštė ne daugiau kaip 0,3 ml preparato Sedivet (3 mg romifidino). Apie preparato nurijimą duomenų nepateikta.

Po to CVMP aptarė paskelbtas ataskaitų apie ksilazino, detomidino ir romifidino didžiausią likučių kiekį (DLK) santraukas. Kadangi sisteminis poveikis gali pasireikšti žmonėms iššivirkštus gana nedidelę romifidino dozę (0,2 mg žmogui), CVMP padarė išvadą, kad poveikis, kurį patyrė asmuo, atsitiktinai susileidęs ne daugiau kaip 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidino), gali būti susijęs su preparato veikliąja medžiaga. Sedacija, raumenų atpalaidavimas ir analgezija pasireiškė į veną suleidus vieną 0,27 arba 0,68 mg ksilazino /kg kūno masės dozę arba nurijus vieną 0,54 mg ksilazino /kg kūno masės dozę. Sušivirkšta į veną viena 0,67 µg medetomidino /kg kūno masės dozę (medetomidinas savo struktūra panašus į detomidiną) sukėlė hipotenziją ir sedaciją ne mažiau kaip 8 valandoms, teigiama ataskaitos apie detomidino DLK santraukoje.

CVMP nuomone, siūlomų išpėjimų ekstrapoliacija kitiems alfa-2 adrenoreceptorių agonistams pagrįsta, nes farmakologiniu požiūriu visos šios medžiagos veikia taip pat, o kelių iš jų poveikis žmogui panašus.

Nutarta, kad pasiūlytos atsargumo priemonės yra tinkamos ir proporcingos, nes jos susijusios su klinikiniu poveikiu, kuris, kaip spėjama, priklauso nuo sušivirkšto ar nuryto preparato kiekio ir todėl, kad jomis atkreipiamas dėmesys į vieną iš pagrindinių pavojų, gresiančių veterinarijos gydytojams iššivirkštus arba nurijus tokio preparato, t. y., sedacinį poveikį vairuojant.

Todėl CVMP pritarė tokiai rekomendacijai.

Atsitiktinai prarijus arba iššivirkštus preparato, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti jam informacinį lapelį, tačiau **NEGALIMA VAIRUOTI**, nes preparatas gali sukelti sedaciją ir kraujo spaudimo pokyčius.

## 2.2 Preparatui patekus ant odos

Paskelbtoje ataskaitoje apie preparato neigiamą poveikį žmogui (*Hoyer, M. J., 2006*) informacijos apie preparato sąlytį su oda nepateikta.

Vykdamas Sedaxylan savitarpio pripažinimo procedūrą, buvo atliktas naudotojų saugumo vertinimas. Padaryta išvada, kad ilgalaikis sąlytis su ksilazino hidrochloridu šiek tiek sudirgina žmogaus odą, nors nepateikta duomenų nei apie odos sudirginimą, nei apie ksilazino sukeltą sensibilizaciją. Prieita prie išvados, kad preparatui patekus ant odos sisteminio poveikio galimybės atmesti negalima. Todėl pasiūlyta formuluotė, dėl kurios sutarė visos susijusios valstybės narės ir pareiškėjas.

Ataskaitų apie ksilazino ir romifidino DLK santraukose teigiama, kad galimas šių junginių alerginis poveikis odai nebuvo tiriamas. Detomidino DLK ataskaitos santraukoje duomenų apie tokį poveikį nepateikta. Žmonėms skirto vaisto Catapresan, kurio sudėtyje yra alfa-2 adrenoreceptorių agonisto klonidino (injekcinis preparatas ir tabletės), preparato charakteristikų santraukoje (SPC) nurodytas neigiamas poveikis odai, kuris po nežinomos sąveikos su preparatu pasireiškia išbėrimu, dilgėline, niežėjimu ir plaukų slinkimu (pasireiškia 1 iš 100 – 1 iš 10 000 pacientų).

CVMP aptarė vieno registravimo liudijimo turėtojo pateiktą informaciją apie preparato charakteristikas, susijusias su sensibilizacija ir kontaktiniu dermatitu. Anksčiau apie tokį preparato (detomidino) poveikį nebuvo pateikta jokių duomenų. Atsižvelgdamas į informaciją apie padidėjusį jautrumą, kurį sukelia sąlytis su detomidinu, ir 10 tyrimų, kuriuos atliekant preparato suleista po oda, į raumenis ar veną, rezultatus, registravimo liudijimo turėtojas priėjo prie išvados, kad sensibilizacijos ir kontaktinio dermatito pavojus yra minimalus.

Vėliau CVMP aptarė kito registravimo liudijimo turėtojo pateiktus nuosavybinius duomenis apie tris preparatus.

Apsvarstęs visus turimus duomenis, CVMP padarė išvadą, kad pasiūlytos atsargumo priemonės, susijusios su odos sąlyčiu su preparatu, yra tinkamos. Nesant pakankamai duomenų apie neigiamą poveikį žmonėms, CVMP nepatvirtino rekomendacijos dėl preparato aprašymo papildymo informacija apie sudirginimą, sensibilizaciją, kontaktinį dermatitą ir sisteminį poveikį preparatui patekus ant odos. Be to, vykdant šią procedūrą Direktyvos 2001/82/EB 78 straipsnis taikomas tik naujoms atsargumo priemonėms.

Nutarta, kad rekomenduoti veterinarui dėvėti pirštines naudojant tokį preparatą nepraktiška. Tačiau nuspręsta, kad rekomendacija nedelsiant nuplauti odą ant kurios pateko preparato yra pagrįsta ir tinkama priemonė. Tokia pat išvada padaryta ir dėl patarimo nusivilkti preparatu suteptus drabužius, kadangi neatlikta jokių ilgalaikio sąlyčio su preparatu poveikio žmogui tyrimų.

Taigi, CVMP patvirtino tokią rekomendaciją:

Reikia saugotis, kad preparatas nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinės.

Preparatui patekus ant odos, jį reikia nedelsiant gausiai nuplauti vandeniu.

Preparatu suteptus drabužius, kurie tiesiogiai liečiasi su oda, reikia nusivilkti.

### 2.3 Preparatui patekus į akis

Paskelbtoje ataskaitoje apie preparato neigiamą poveikį žmogui (*Hoyer, M. J., 2006*) informacijos apie poveikį preparatui patekus į akis nepateikta.

CVMP aptarė viešai skelbiamus duomenis apie sisteminį ksilazino hidrochlorido toksiškumą žmogui, šiam preparatui patekus į akis, ksilazino ir klonidino bei ketamino toksiškumą žiurkių ragenai ir ksilazino ir anestezijos ketamino bei ksilazino deriniu žiurkėms ir pelėms sukeliama ūmią reversinę kataraktą.

Atliekant tyrimą nustatytas sisteminis į žmogaus akis lašinamo ksilazino įsigėrimas. Tyrimų rezultatai taikomi tokiems atvejams, kai preparatas atsitiktinai patenka į akis įprastomis aplinkybėmis, pvz., kai adata netyčia atsiskiria nuo švirkšto.

Nuspręsti, ar ksilazino poveikio žiurkių ir pelių ragenai tyrimų rezultatai gali būti taikomi žmonėms, buvo nelengva. Tačiau nutarta, kad šių tyrimų rezultatų pakanka pagrįsti išpėjimus dėl preparato sąlyčio su akimis ir patarimus, ką daryti preparatui atsitiktinai patekus į akis.

Apsvarstęs registravimo liudijimų turėtojų pateiktus duomenis ir pastabas, CVMP pritarė šiai rekomendacijai:

Preparatui atsitiktinai patekus į akis, jas reikia gausiai praplauti švariu vandeniu. Jei pasireiškia kokie nors simptomai, būtina kreiptis į gydytoją.

### 2.4 Pavojus nėščioms moterims

Ataskaitoje apie preparato neigiamą poveikį žmogui (*Hoyer, M. J., 2006*) jokios informacijos apie pavojų nėščioms moterims nepateikta.

CVMP aptarė viešai skelbiamus duomenis apie ksilazino hidrochlorido poveikį slėgiui karvės gimdos viduje, ksilazino gimdos susitraukimus skatinantį poveikį kalėms, detomidino, romifidino ir ksilazino poveikį spaudimui kumelių gimdos viduje ir arklių sedacijai, ksilazino poveikį slėgiui ožkingų ožkų gimdos viduje, gimdos kraujo apytakai, motinos ir vaisiaus širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemų veiklai.

Ksilazino poveikis gimdai (skatina gimdos susitraukimus) gerai žinomas. Šis poveikis nurodytas preparato Sedaxilen vaisto charakteristikų santraukoje (SPC) kaip išpėjimas nenaudoti šio vaisto gydyti gyvūnus, ypač karves ir kates, vėlyvu vaikingumo laikotarpiu. Be to, preparato Sedaxilen SPC teigiama, kad šis preparatas nedaro jokio teratogeninio ar toksinio poveikio vaisiui.

Atsižvelgiant į ataskaitos apie detomidino DLK santrauką, atrodo, kad detomidino poveikis veršingoms karvėms buvo mažesnis už aprašytą ksilazino poveikį, tačiau gydant kumeles, kurioms buvo skirta 20 µg detomidino /kg kūno masės, keturiais iš dešimties atvejų nustatyti įvairūs nedaug besiskiriantys išsigimimai. Ataskaitos apie detomidino DLK santraukoje pateikiami dviejų teratologinių tyrimų su žiurkėmis ir triušių patelėmis (skiriant geriamąjį preparatą) rezultatai. Tiriant triušių pateles nustatyta, kad iki 2 mg detomidino /kg kūno masės neturi nei teratogeninio poveikio, nei toksinio poveikio vaisiui. Nepastebimo poveikio lygis (NOEL) buvo 0,5 mg/kg kūno masės per dieną, pagrįstas toksiškumu motinai. Tyrime su žiurkėmis 0,1 mg/kg kūno masės per dieną NOEL buvo pagrįstas toksiškumu vaisiui ir motinai bei teratogeniškumu. Abu šie dozių lygmenys viršija ūmaus farmakologinio poveikio NOEL.

Vaisto Catapresin SPC teigiama, kad veiklioji medžiaga prasiskverbia pro kraujo ir placentos barjerą. Precedex – tai žmonėms skirtas Jungtinėse Amerikos Valstijose patvirtintas preparatas, kurio sudėtyje yra veikliojo medetomidino enantiomero – deksmedetomidino. Aptarta informacija apie patvirtintą Jungtinių Amerikos Valstijų naujo vaisto taikymo (angl. *New Drug Application, NDA*) etiketę preparatui Precedex ir prieita prie išvados, kad deksmedetomidiną reikėtų vartoti nėštumo laikotarpiu tik, jei galima naudą pateisina galima pavojų vaisiui. Jokių atitinkamų ir tinkamai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Precedex saugumas sąrėmių ir gimdymo metu netirtas. Tačiau žiurkėms po oda suleidus 200 µg deksmedetomidino /kg tarp 5 ir 16 gestacijos dienos ir suleidus 96 µg deksmedetomidino/kg į veną triušių patelėms nuo 6 iki 18 gestacijos dienos nepasireiškė jokio teratogeninio poveikio. Tačiau žiurkėms po oda suleidus 200 µg /kg dozę pasireiškė toksiškumas vaisiui, kurį parodė didesni nei įprasta postimplantaciniai nuostoliai ir mažesnis gyvų jauniklių skaičius. Atliekant kitą tyrimą deksmedetomidinas sušvirkštas po oda vaikingoms žiurkėms laikotarpiu tarp 16 gestacijos dienos ir žindymo pabaigos. Suleidus 8 ir 32 µg/kg dozes jauniklių svoris buvo mažesnis nei įprasta, o suleidus 32 µg/kg pasireiškė toksiškumas antros kartos jauniklių vaisiui ir embrionui. Be to, teigiama, kad duomenų apie preparato Precedex išsiskyrimą į motinos pieną nėra.

Apsvarstęs turimus duomenis CVMP nutarė, kad ši rekomendacija kaip atsargumo priemonė yra tinkama:

Imdamos preparatą į rankas nėščios moterys turėtų būti ypač atsargios, kad neiššvirkštų, nes atsitiktinis sisteminis sąlytis su preparatu gali sukelti sąrėmius ir sumažinti vaisiaus kraujospūdį.

## 2.5 Patarimai gydytojams

CVMP nutarė, kad siūlomuose patarimuose gydytojams nurodyti dažniausiai pasireiškiantys alfa-2 adrenoreceptorių agonistų farmakologiniai reiškiniai, informaciją apie kuriuos galima paimti ir iš 2.1 dalyje minėtų ataskaitų apie DLK santraukų.

Ataskaitose kalbama apie skilvelių aritmijas, kurios tikriausiai pasireiškė atsitiktinai iššvirkštus preparato, tačiau paskelbtoje ataskaitoje apie neigiamą poveikį žmogui (*Hoyer, M.J., 2006*) apie tokį poveikį nepateikta jokių duomenų. Akivaizdu, kad šis teiginys pateiktas kaip atsargumo priemonė, taikoma visiems alfa-2 adrenoreceptorių agonistams, todėl jis nesusijęs su vienu konkrečiu preparatu ar medžiaga. Toks teiginys laikomas tinkamas patarimas gydytojams.

Nuspręsta, kad teiginyje vartojamas terminas *toksiškumas* leidžia manyti, kad kalbama apie pernelyg didelę dozę, o kadangi tai ne visuomet susiję su pernelyg didele doze, nutarta teiginį pakeisti.

Vėliau CVMP apsvarstė rekomendaciją įtraukti informaciją apie siūlomą priešnuodį (atipamezoli), kuris nėra patvirtintas kaip žmonėms skirtas vaistas. Nepalankiai vertindamas rekomendacijas taikyti gydymo būdą, kuris taikomas tik eksperimentiškai, CVMP padarė išvadą, kad simptomus reikėtų gydyti simptomiškai.

Apsvarstęs šį klausimą, CVMP nusprendė rekomenduoti tokią formuluotę:

<Medžiaga> – tai alfa-2 adrenoreceptorių agonistas, kuri patekusi į organizmą gali sukelti klinikinį poveikį, kuris pasireiškia nuo dozės priklausoma sedacija, kvėpavimo nepakankamumu, bradikardija, kraujospūdžio sumažėjimu, burnos džiūvimu ir hiperglikemija. Yra duomenų ir apie skilvelių aritmijų atvejus.

Kvėpavimo ir hemodinaminius simptomus reikėtų gydyti simptomiškai.

### 3. Išvados

Apsvarstęs pavojų žmogaus sveikatai, siūlomas atsargumo priemonės ir informaciją apie neigiamą poveikį žmogui ir atsižvelgdamas į turimus duomenis, CVMP padarė išvadą, kad į susijusių preparatų aprašymą per pagrįstą laikotarpį reikėtų įtraukti tokią informaciją.

1. Atsitiktinai prarijus ar iššvirkštus preparato, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti jam informacinį lapelį, tačiau **NEGALIMA VAIRUOTI**, nes preparatas gali sukelti sedaciją ir kraujo spaudimo pokyčius.
2. Saugokitės, kad preparatas nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinės.
3. Preparatui patekus ant odos, ją reikia nedelsiant gausiai nuplauti vandeniu.
4. Preparatu suteptus drabužius, kurie tiesiogiai liečiasi su oda, reikia nusivilkti.
5. Preparatui atsitiktinai patekus į akis, jas reikia gausiai praplauti švariu vandeniu. Jei pasireiškia kokie nors simptomai, būtina kreiptis į gydytoją.
6. Įdamos preparatą į rankas nėščios moterys turėtų būti ypač atsargios, kad neiššvirkštų, nes atsitiktinis sisteminis sąlytis su preparatu gali sukelti sąrėmius ir sumažinti vaisiaus kraujospūdį.
7. Patarimai gydytojams:  
<Medžiaga> – tai alfa-2 adrenoreptorių agonistas, kuris patekęs į organizmą gali sukelti klinikinį poveikį, kuris pasireiškia nuo dozės priklausoma sedacija, kvėpavimo nepakankamumu, bradikardija, kraujospūdžio sumažėjimu, burnos džiūvimu ir hiperglikemija. Yra duomenų ir apie skilvelių aritmijų atvejus. Kvėpavimo ir hemodinaminius simptomus reikėtų gydyti simptomiškai.

CVMP padarė išvadą, kad rekomenduojami bendrieji teiginiai apie atsargumo priemonės – tai galutinės rekomendacijos, pateikiamos atsakant į Nyderlandų pranešimą. Taigi, informaciją apie atsargumo priemonės reikėtų įtraukti į susijusių veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra alfa-2 adrenoreptorių agonistų, preparato aprašymą.

Be to, CVMP rekomenduoja įtraukti sutartus teiginius apie atsargumo priemonės, susijusias su alfa-2 adrenoreptorių agonistais, į atitinkamas gaires dėl SPC, kurių reikia laikytis vadovaujantis nacionalinėmis teisinio reguliavimo sistemomis.

CVMP priėjo prie išvados, kad šios mokslinės rekomendacijos dėl atsargumo priemonių taikomos ir kitiems injekciniams preparatams, kurių sudėtyje yra alfa-2 adrenoreptorių agonistų.

Apsvarstęs šio klausimo skubumą CVMP padarė išvadą, kad nors ir akivaizdu, jog šiuos naujus teiginius reikia įtraukti į preparato aprašymą, skubios priemonės šiuo klausimu nebuvo būtinos, nes preparatai, kurių sudėtyje yra alfa-2 adrenoreptorių agonistų, pateikti į rinką jau seniai.