

I PIELIKUMS

**VALSTS, PIEŠKIRTAIS ZĀĻU NOSAUKUMS, AKTĪVĀ VIELA,
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS,
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS, KAS ATTIECAS UZ PROCEDŪRU**

Valsts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Reģistrācijas apliecības numurs	Reģistrācijas apliecības īpašnieks
AT	Rompun	Ksilazīns	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Ksilazīns	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd, Dublin Road Loughrea Co. Galway, ĪRIJA
AT	Domosedan	Detomidīns	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NĪDERLANDE
AT	Domitor	Medetomidīns	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NĪDERLANDE
BE	Rompun 2%	Ksilazīna hidrohlorīds	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BEĻĢIJA
BE	Rompun Droge Stof	Ksilazīna hidrohlorīds	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BEĻĢIJA
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidīna hidrohlorīds	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BEĻĢIJA
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidīna hidrohlorīds	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BEĻĢIJA
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidīna hidrohlorīds	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BEĻĢIJA
CY	Sedivet 1% šķīdums injekcijām 10mg/ml	Romifidīns	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidīna hidrohlorīds	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BEĻĢIJA
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Ksilazīna hidrohlorīds	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, NĪDERLANDE
CZ	Sedivet 1%	Romifidīna hidrohlorīds	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, VĀCIJA
CZ	Domosedan inj.	Detomidīna hidrohlorīds	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BEĻĢIJA
DE	Sedivet	Romifidīna hidrohlorīds	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, VĀCIJA
DE	Rompun TS	Ksilazīna hidrohlorīds	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, VĀCIJA
DE	Rompun 2%	Ksilazīna hidrohlorīds	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, VĀCIJA
DE	Domosedan	Detomidīna hidrohlorīds	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, VĀCIJA

Valsts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Reģistrācijas apliecības numurs	Reģistrācijas apliecības īpašnieks
DE	Domitor	Medetomidīna hidrohlorīds	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, VĀCIJA
DE	Xylazin 2%	Ksilazīna hidrohlorīds	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, VĀCIJA
DK	Sedivet Vet.	Romifidīns	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, VĀCIJA
DK	Rompun Vet.	Ksilazīns	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Ksilazīns	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidīns	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A. Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, SPĀNIJA
ES	Domosedan	Detomidīna hidrohlorīds	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPĀNIJA
ES	Domitor	Medetomidīna hidrohlorīds	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPĀNIJA
FI	Rompun vet	Ksilazīna hidrohlorīds	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, VĀCIJA
FI	Domosedan	Detomidīna hidrohlorīds	8546	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo, SOMIJA
FI	Domitor vet	Medetomidīna hidrohlorīds	9501	Orion oyj, P.O. Box 65 02201 Espoo, SOMIJA
FR	Rompun 2%	Ksilazīna hlorhidrāts	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Ksilazīna hlorhidrāts	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidīna hlorhidrāts	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidīna hlorhidrāts	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Medetomidīna hlorhidrāts	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidīns	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Ksilazīns	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Ksilazīns	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	Romifidīns	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., VĀCIJA
HU	Rompun	Ksilazīns	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50., UNGĀRIJA
HU	Domosedan	Detomodīna hidrohlorīds	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53., UNGĀRIJA

Valsts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Reģistrācijas apliecības numurs	Reģistrācijas apliecības īpašnieks
HU	Domitor	Medetomidīna hidrohlorīds	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53., UNGĀRIJA
HU	Primazin 2 % šķīdums injekcijām	Ksilazīns	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, NĪDERLANDE
IE	Sedivet	Romifidīns	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, LIELBRITĀNIJA
IE	Chanazine 2% šķīdums injekcijām	Ksilazīns	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ĪRIJA
IE	Chanazine 10% šķīdums injekcijām	Ksilazīns	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ĪRIJA
IE	Domosedan šķīdums injekcijām	Detomidīna hidrohlorīds	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ĪRIJA
IE	Domitor šķīdums injekcijām	Medetomidīna hidrohlorīds	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ĪRIJA
IS	Domosedan, vet.	Detomidīns	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, SOMIJA
IS	Chanazine 2%, vet.	Ksilazīns	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhási 13, 110 Reykjavík, ISLANDE
IS	Chanazine 10%, vet.	Ksilazīns	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhási 13, 110 Reykjavík, ISLANDE
IS	Rompun, vet.	Ksilazīns	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, VĀCIJA
IT	Sedivet	Romifidīns	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITĀLIJA
IT	Rompum	Ksilazīns	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITĀLIJA
IT	Rompum 2%	Ksilazīns	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITĀLIJA
IT	Domosedan	Detomidīns	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidīns	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	Ksilazīns	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NĪDERLANDE
LV	Domitor	Medetomidīns	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NĪDERLANDE
NL	Sedivet	Romifidīns	7232	Boehringer Ingelheim Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, NĪDERLANDE

Valsts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Reģistrācijas apliecības numurs	Reģistrācijas apliecības īpašnieks
NL	Xylalin	Ksilazīns	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NĪDERLANDE
NL	Rompun droog	Ksilazīns	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NĪDERLANDE
NL	Rompun	Ksilazīns	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NĪDERLANDE
NL	Xylazine 5'+mg	Ksilazīns	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, NĪDERLANDE
NL	Aescoket Plus	Ksilazīns, ketamīns, atropīns	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, NĪDERLANDE
NL	Sedazine 20 inj.	Ksilazīns	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, NĪDERLANDE
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Ksilazīns	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NĪDERLANDE
NL	A.A. Xylazine P.I.	Ksilazīns	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NĪDERLANDE
NL	Xylazine 20 inj.	Ksilazīns	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, NĪDERLANDE
NL	Xylasan 2% inj.	Ksilazīns	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NĪDERLANDE
NL	Chanazine 2%	Ksilazīns	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galway, ĪRIJA
NL	Domosedan	Detomidīns	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NĪDERLANDE
NL	Domosedan	Detomidīns	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NĪDERLANDE
NL	Domosedan	Detomidīns	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NĪDERLANDE
NL	Domosedan	Detomidīns	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NĪDERLANDE
NL	Domosedan	Detomidīns	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NĪDERLANDE
NL	Domosedan	Detomidīns	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NĪDERLANDE
NL	Domitor	Medetomidīns	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NĪDERLANDE

Valsts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Reģistrācijas apliecības numurs	Reģistrācijas apliecības īpašnieks
NL	Domitor	Medetomidīns	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NĪDERLANDE
NO	Sedivet vet	Romifidīns	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, VĀCIJA
NO	Rompun vet	Ksilazīns	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, VĀCIJA
PL	Sedivet 1%	Romifidīns	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, VĀCIJA
PL	Domosedan	Detomidīna hidrohlorīds	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, SOMIJA
PL	Domitor	Medetomidīna hidrohlorīds	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, SOMIJA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidīns	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCIJA
PT	Domitor	Medetomidīns	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGĀLE
PT	Domosedan	Detomidīns	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGĀLE
PT	Chanazine 2%	Ksilazīns	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Agualva-Cacém 2735-340 Agualva, Cacém, Lisbon, PORTUGĀLE
PT	Rompun	Ksilazīns	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide, PORTUGĀLE
RO	Xylazine 2% xylazine	Ksilazīns	161895/3 no 06.12.2002. (derīguma termiņš beidzies)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, Nīderlande
RO	Domosedan	Detomidīns	221972/2 no 23.01.2004. (derīgs līdz 23.01.2009.)	Pfizer Global Manufacturing, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, Beļģija (Izmaiņa IA,1 – līdz Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, LIELBRITĀNIJA)
RO	Domitor	Medetomidīns	221972/3 no 23.01.2004. (derīgs līdz 23.01.2009.)	Pfizer Global Manufacturing, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, Beļģija (Izmaiņa IA,1 – līdz Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, LIELBRITĀNIJA)

Valsts	Piešķirtais zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Reģistrācijas apliecības numurs	Reģistrācijas apliecības īpašnieks
SE	Sedivet vet.	Romifidīna hidrohlorīds	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, VĀCIJA
SE	Rompun vet.	Ksilazīna hidrohlorīds	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidīna hidrohlorīds	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, SOMIJA
SE	Domitor vet.	Medetomidīna hidrohlorīds	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, SOMIJA
SK	Chanazine 2%	Ksilazīns	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galway, ĪRIJA
SL	Chanazine 2%	Ksilazīns	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50 1000 Ljubljana, SLOVĒNIJA
SL	Domitor	Medetomidīns	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000, Ljubljana, SLOVĒNIJA
SL	Domosedan	Detomodīns	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000, Ljubljana, SLOVĒNIJA
UK	Sedivet 10 mg/ml šķīdums injekcijām	Romifidīns	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, LIELBRITĀNIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml šķīdums injekcijām	Detomidīna hidrohlorīds	03649/4000	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, SOMIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml šķīdums injekcijām	Detomidīna hidrohlorīds	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, LIELBRITĀNIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml šķīdums injekcijām	Detomidīna hidrohlorīds	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, LIELBRITĀNIJA
UK	Domitor 1 mg/ml šķīdums injekcijām	Medetomidīna hidrohlorīds	03649/4001	Orion Corporation, Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, SOMIJA
UK	Domitor Injection (koncentrācija 1 mg/ml)	Medetomidīna hidrohlorīds	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, LIELBRITĀNIJA
UK	Chanazine 10% šķīdums injekcijām	Ksilazīns	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, LIELBRITĀNIJA
UK	Chanazine 2 % šķīdums injekcijām	Ksilazīns	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, LIELBRITĀNIJA
UK	Rompun 2% w/v šķīdums injekcijām	Ksilazīns	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, LIELBRITĀNIJA

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

1. Ievads un pamatojums

I pielikumā uzskaitītās zāles ir reģistrētas dažādās dalībvalstīs parenterālai ievadīšanai, un tās satur alfa 2 adrenoreceptoru agonistus romifidīnu, ksilazīnu, detomidīnu un medetomidīnu.

Šīs zāles izmanto sedācijai vai analgēzijai dažādām dzīvnieku sugām. Lielākā daļa šo zāļu ir pieejamas injekciju šķīduma veidā un dažas ir pieejami pulvera veidā šķīdināšanai ūdenī injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saskaņā ar 78. panta 1. punktu Direktīvā Nr. 2001/82/EK, kas grozīta ar Direktīvu Nr. 2004/28/EK, Nīderlandes veterināro zāļu atbildīgā iestāde *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Zāļu novērtēšanas padome) *Bureau Diergeneesmiddelen* informēja EMEA 2006. gada 21. augustā par tās nodomu mainīt 21 reģistrācijas apliecību. Šīs reģistrācijas apliecības ir izsniegtas veterinārām zālēm, kas kā aktīvo vielu satur alfa 2 adrenoreceptoru agonistu (romifidīnu, ksilazīnu, detomidīnu vai medetomidīnu) un ir reģistrētas parenterālai ievadīšanai (injekciju veidā). Izmaiņu mērķis bija pievienot literatūrai par attiecīgo līdzekli jaunu piesardzības pasākumu kopumu attiecībā uz lietotāja drošību un informāciju par blakusparādībām cilvēkam.

Farmakovigilances dati, ko novērtēja Nīderlandes atbildīgā iestāde un kā rezultātā tā izteica vēlmi mainīt reģistrācijas apliecības, ir publicētā informācija par tām iespējamām blakusparādībām cilvēkam, kas ietver iedarbību uz kardiovaskulāro un centrālo nervu sistēmu trīs dienu laikā pēc nejaušas *Sedivet* pašinjicēšanas (atsauce: *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*).

Pamatojoties uz Nīderlandes atbildīgās iestādes sniegto ziņojumu, Veterināro zāļu komiteja (CVMP) izskatīja šo jautājumu un ieteica ieviest turpmākminētos piesardzības pasākumus.

Piesardzības pasākumi:

1. Ja zāles nejauši norītas vai noticis pašinjicēšanas gadījums, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību un parādīt ārstam lietošanas instrukciju, bet NEVADĪT TRANSPORTLĪDZEKLI, jo var rasties sedācija un asinsspiediena pārraušanās.
2. Izvairīties no zāļu saskares ar ādu un, rīkojoties ar attiecīgo līdzekli, valkāt necaurļaidīgus cimdus.
3. Pēc saskares ar zālēm attiecīgo ādas apvidu nekavējoties nomazgāt ar lielu daudzumu ūdens.
4. Ja zāles nejauši nokļuvušas acīs, izskalot tās ar lielu daudzumu tīra ūdens. Ja kairinājums saglabājas, meklēt ārsta palīdzību.
5. Novilkt kontaminētu apģērbu.
6. Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar šo līdzekli.
7. PADOMS ĀRSTIEM: <viela> ir alfa 2 adrenoreceptoru agonists, un tās toksiskā ietekme var izraisīt klīnisku iedarbību, tostarp sedāciju, elpošanas nomākumu un komu, bradikardiju, hipotensiju un hiperglikēmiju. Ir ziņots arī par sirds kambaru aritmiju. Ārstēšanai jābūt uzturošai, veicot piemērotu intensīvo terapiju.

Turklāt *CVMP* ņēma vērā šādu informāciju par blakusparādībām cilvēkam:

- pēc saskares ar ādu nevar izslēgt kairinājuma, sensibilizācijas, kontaktdermatīta un sistēmiskas iedarbības rašanos.

CVMP 2006. gada 12.–14. septembra sanāksmē uzsāka procedūru, lai novērtētu šos līdzekļus atbilstoši Direktīvas Nr. 2001/82/EK 78. panta 3. punktam. *CVMP* 2006. gada 14. septembrī pieņēma lēmumu informēt konkrētos reģistrācijas apliecību īpašniekus par ierosinātiem piesardzības pasākumiem un sniegt informāciju par blakusparādībām cilvēkam. Reģistrācijas apliecību īpašniekus aicināja komentēt un pamatot citus ierosinājumus līdz 2006. gada 16. oktobrim.

Novērtētie farmakovigilances dati ietvēra publicēto informāciju par iespējamām blakusparādībām cilvēkam, kas ietver iedarbību uz kardiovaskulāro un centrālo nervu sistēmu (*Hoyer, M.J., 2006*). Turklāt tika izvērtēti reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtie dati, kas atbalsta šajos pētījumos vērtētās zāles. Tika izskatīti arī Eiropas apsekojumi par alfa 2 adrenoreceptoru agonistiem.

Zinātniskai novērtēšanai *CVMP* izmantoja arī citus publiski pieejamos datus.

Eiropas Komisija 2008. gada 3. jūnijā pieprasīja Komitejai pabeigt procedūru, attiecinot lēmumu uz visām 21 minēto zāļu reģistrācijas apliecībām Eiropas Savienībā.

Pēc šā lūguma *CVMP* 2008. gada 15.–17. jūlija sēdē atsāka dalībvalstu norādīto zāļu novērtēšanas procedūru. Reģistrācijas apliecību īpašniekus aicināja komentēt un iesniegt citus ierosinājumus līdz 2008. gada 16. septembrim. Jauni nozīmīgi dati netika iesniegti.

Tādēļ 2008. gada jūlija plenārsēdē *CVMP* nolēma 2008. gada 16. jūlijā pabeigt procedūru atbilstoši grozītās Direktīvas Nr. 2001/82/EK 78. pantam visām reģistrācijas apliecībām, kas izsniegtas Eiropas Savienībā 21 sākotnēji minētām alfa 2 adrenoreceptoru agonistus saturošām zālēm, un atbilstoši pārskatīt iepriekšējo sākotnējo slēdzienu.

2008. gada 16. jūlijā tika pieņemts pārskatīts reģistrācijas apliecību īpašniekiem adresētu jautājumu saraksts.

2. Diskusija

Ierosinātie piesardzības pasākumi skar dažādus lietotāja drošības aspektus. Attiecībā uz lietotāju izskatīti jautājumi par sistēmisku sedatīvu un hipotensīvu iedarbību, saskari ar ādu, acīm un risku grūtniecēm. Padoms ārstiem ietver informāciju par iespējamo klīnisko iedarbību un ieteicamo ārstēšanu.

Savstarpējās atzīšanas procedūras laikā tika veikts lietotāja drošības novērtējums par citu līdzekli – *Sedaxylan*, kas satur alfa 2 adrenoreceptoru agonistu. Tā rezultātā tika izveidots piesardzības pasākumu kopums, par kuru tobrīd vienotās visas iesaistītās dalībvalstis un pieteikuma iesniedzējs.

Piesardzības pasākumu kopums bija pamatā Nīderlandes atbildīgās iestādes ieteikumiem šai procedūrai atbilstoši grozītās Direktīvas Nr. 2001/82/EK 78. pantam.

Turpmāk atsevišķi izvērtēts katrs ierosinātais piesardzības pasākums un informācija par blakusparādībām cilvēkam.

2.1. Sistēmiskā ietekme uz sedāciju un hipotensiju

Lai gan konkrēts nejaušas injicēšanas izraisītais iedarbības apjoms (deva) cilvēkam novērotai blakusparādībai, par kuru tika ziņots (*Hoyer, M.J., 2006*), nebija zināms, *CVMP* secināja, ka novērotā klīniskā iedarbība – 1. dienā samaņas zudums (*pamodināms*), *halucinācijas*, *lēna sirdsdarbība un pazemināts asinsspiediens, vazokonstrikcija un vazodilatācija*; 2. dienā – *miegainība, nelielas galvassāpes, atmiņas zudums un nogurums*, var būt saistītas ar konkrēto līdzekli (*Sedivet*). Maksimālā iedarbība tika aprēķināta 0,3 ml *Sedivet* (3 mg romifidīna). Par iedarbību pēc iekšķīgas lietošanas ziņojumu nav.

CVMP izskatīja arī ksilazīna, detomidīna un romifidīna publicētos maksimālā atliekvielu līmeņa kopsavilkuma ziņojumus. Tā kā cilvēkam sistēmisku ietekmi var izraisīt samērā mazas romifidīna devas (0,2 mg/cilvēku) *CVMP* secināja, ka iedarbība, kas rodas nejaušas maksimāli 0,3 ml *Sedivet* (3 mg romifidīna) injicēšanas gadījumā, var būt saistītas ar līdzekļa aktīvo vielu. Ksilazīns pēc vienreizējas 0,27 vai 0,68 mg/kg ķermeņa masas devas intravenozas ievadīšanas vai pēc vienreizējas 0,54 mg/kg ķermeņa masas devas iekšķīgas lietošanas izraisīja sedāciju, muskuļu relaksāciju un analgēziju. Medetomidīns, kas ir strukturāli līdzīgs detomidīnam, pēc 0,67 µg/kg ķermeņa masas devas intravenozas ievadīšanas izraisīja hipotensiju un sedāciju, kas turpinājās vismaz astoņas stundas, kā norādīts detomidīna maksimālā atliekvielu līmeņa kopsavilkuma ziņojumā.

CVMP uzskatīja, ka ierosināto brīdinājumu ekstrapolācija attiecībā uz citiem alfa 2 adrenoreceptoru agonistiem ir pamatota, jo visām šīm vielām ir vienāds farmakoloģiskās darbības mehānisms un vairākām vielām ir konstatēta līdzīga iedarbība uz cilvēka organismu.

Ierosinātos piesardzības pasākumus uzskatīja par piemērotiem un samērīgiem, jo tie ir saistīti ar klīnisko iedarbību, kas sagaidāma atkarībā no injicētā vai iekšķīgi lietotā zāļu daudzuma, un tie uzsver vienu no galvenajiem riskiem veterinārārstam pēc šāda līdzekļa pašinjicēšanas vai iekšķīgas lietošanas, t.i., sedatīva iedarbība apvienojumā ar transportlīdzekļa vadīšanu.

Tādēļ *CVMP* pieņēma šādu ieteikumu:

ja zāles nejauši norītas vai noticis pašinjicēšanas gadījums, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību un parādīt ārstam lietošanas instrukciju, bet NEVADĪT TRANSPORTLĪDZEKLI, jo var rasties sedācija un asinsspiediena pārmaiņas.

2.2 Saskare ar ādu

Ziņojumā par blakusparādībām cilvēkam (*Hoyer, M.J., 2006*) nebija pieejama informācija par saskari ar ādu.

Sedaxylan savstarpējās atzīšanas procedūrā tika veikta lietotāja drošības novērtēšana. Lai gan ziņojumi par ksilazīna izraisītu ādas kairinājumu un sensibilizāciju nebija pieejami, tika secināts, ka ksilazīna hidrohlorīds pēc ilgstošas iedarbības mēreni kairina cilvēka ādu. Secināja, ka sistēmisku iedarbību pēc vielas saskares ar ādu nevar izslēgt. Tā rezultātā izveidoja priekšlikuma formulējumu, par kuru vienojās visas iesaistītās dalībvalstis un pieteikuma iesniedzējs.

Ksilazīna un romifidīna maksimālā atliekvielu līmeņa kopsavilkuma ziņojumos ir norādīts, ka attiecīgo savienojumu spēja izraisīt ādas sensibilizāciju nav pārbaudīta. Detomidīna maksimālā atliekvielu līmeņa kopsavilkuma ziņojumā šāda informācija nav minēta. Cilvēkiem paredzēto zāļu *Catapresan*, kas satur alfa 2 adrenoreceptoru agonistu klonidīnu (injicējamā un tablešu formā), zāļu aprakstā kā ādas blakusparādības pēc nezināma ievadīšanas ceļa, ir minēti izsitumi uz ādas, nātrene, nieze un matu izkrišana, kuras biežums ir – vienam no simts līdz vienam no desmit tūkstošiem pacientu.

CVMP izskatīja viena reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtu informāciju par līdzekļa īpašībām saistībā ar sensibilizāciju un kontaktdermatītu. Par šādu iedarbību pēc attiecīgā līdzekļa (detomidīna) lietošanas nekad nav ziņots. Atsaucoties uz informāciju par paaugstinātu kontaktjutību pret detomidīnu un atsaucoties uz desmit pētījumiem pēc subkutānas, intramuskulāras vai intravenozas līdzekļa lietošanas, reģistrācijas apliecības īpašnieks secināja, ka sensibilizācijas un kontaktdermatīta risks ir minimāls.

CVMP izskatīja arī cita reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par trim minētajiem līdzekļiem.

Izskatot visus pieejamos datus, *CVMP* secināja, ka ierosinātie piesardzības pasākumi attiecībā uz saskari ar ādu ir piemēroti. Tā kā nav pietiekamas informācijas par cilvēka blakusparādību pētījumiem, *CVMP* neatbalstīja ieteikumu pievienot informāciju par kairinājumu, sensibilizāciju, kontaktdermatītu un sistēmisku iedarbību pēc saskares ar ādu. Turklāt Direktīvas Nr. 2001/82/EK 78. pants attiecas tikai uz piesardzības pasākumu pievienošanu šīs procedūras ietvaros.

Ieteikumu, rīkojoties ar šo līdzekli, valkāt cimdus uzskatīja par veterinārārstam nepraktisku. Taču ieteikumu nekavējoties mazgāt skarto ādu uzskatīja par racionālu un samērīgu pasākumu, tāpat kā ieteikumu novilkt kontaminēto apģērbu, lai gan ilgstošas iedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti.

Noslēgumā *CVMP* vienojās par šādu ieteikumu:

izvairīties no līdzekļa saskares ar ādu, acīm un gļotādām.

Pēc saskares ar minēto līdzekli skarto ādas apvidu nekavējoties nomazgāt ar lielu daudzumu ūdens.

Novilkt kontaminēto apģērbu, kas tieši saskaras ar ādu.

2.3 Saskare ar acīm

Ziņojumā par blakusparādībām cilvēkam (*Hoyer, M.J., 2006*) nebija pieejama informācija par saskari ar acīm.

CVMP izskatīja publiski pieejamo informāciju par sistēmisko toksicitāti pēc ksilazīna hidrohlorīda saskares ar acīm cilvēkam; par ksilazīna un klonidīna, kas lietoti kombinācijā ar ketamīnu toksisko ietekmi uz radzeni žurkām un par akūtu īslaicīgu kataraktu, ko izraisījis ksilazīns un ketamīna-ksilazīna anestēzija žurkām un pelēm.

Ziņots par ksilazīna sistēmisku uzsūkšanos cilvēkam pēc acu kairinājuma ar ksilazīnu. Šos iegūtos datus uzskatīja par nozīmīgiem normālākai iedarbībai situācijās, kad zāles var nejauši iešļakstīties acīs, piemēram, šļircei atvienojoties no adatas.

Uzskatīja, ka ir grūti novērtēt, vai rezultāti par ksilazīna iedarbību uz radzeni, kas iegūti pētījumos ar pelēm un žurkām, ir nozīmīgi cilvēkam. Taču iegūtos datus uzskatīja par pietiekamiem, lai atbalstītu brīdinājumu izvairīties no līdzekļa saskares ar acīm un padomu, kā rīkoties, ja notikusi līdzekļa nejauša saskare ar acīm.

Izvērtējot reģistrācijas apliecību īpašnieku sniegto informāciju un komentārus, *CVMP* vienojās par šādu ieteikumu:

Ja attiecīgais līdzeklis nejauši nokļuvis acīs, izskalot tās ar lielu daudzumu tīra ūdens. Ja rodas simptomi, meklēt ārsta palīdzību.

2.4 Risks grūtniecēm

Ziņojumā par blakusparādībām cilvēkam (*Hoyer, M.J., 2006*) nebija pieejama informācija par risku grūtniecēm.

CVMP izskatīja publicēto informāciju par ksilazīna hidrohlorīda iedarbību uz intrauterīno spiedienu govīm, oksitocīnam līdzīgo ksilazīna iedarbību uz dzemdi suņiem, detomidīna, romifidīna un ksilazīna iedarbību uz intrauterīno spiedienu un sedāciju zirgiem un par ksilazīna iedarbību uz intrauterīno spiedienu, dzemdes asins plūsmu, mātiķes un augļa kardiovaskulāro un plaušu darbību grūsnām kazām.

Oksitocīnam līdzīgā ksilazīna iedarbība uz dzemdi ir labi zināma. Šī iedarbība ir atspoguļota *Sedaxylan* zāļu aprakstā kā brīdinājums nelietot līdzekli dzīvniekiem vēlīnā grūsnības laikā, īpaši govīm un kaķiem. Turklāt *Sedaxylan* zāļu aprakstā norādīts, ka nav konstatēta teratogēniska vai fetotoksiska iedarbība.

Atsaucoties uz detomidīna maksimālā atliekvielu līmeņa kopsavilkuma ziņojumu, detomidīna iedarbība uz grūsnām govīm bija mazāka nekā aprakstīta ksilazīnam, bet zirgiem, kas ārstēti ar 20 µg/kg ķermeņa masas, četrām no desmit grūsnībām konstatēja dažādas neskaidras nozīmes patoloģijas. Detomidīna maksimālā atliekvielu līmeņa kopsavilkuma ziņojumā iekļauta informācija par diviem teratoloģijas pētījumiem, lietojot līdzekli iekšķīgi (žurkām un trušiem). Pētījumā ar trušiem detomidīns nebija teratogēnisks un fetotoksisks, lietojot līdz 2 mg/kg ķermeņa masas. Ņemot vērā informāciju par toksicitāti mātiķēm, deva bez novērotas iedarbības bija 0,5 mg/kg ķermeņa masas dienā. Pētījumā ar žurkām, ņemot vērā informāciju par toksicitāti auglim un mātiķei, kā arī teratogenitāti, deva bez novērotas iedarbības bija 0,1 mg/kg ķermeņa masas dienā. Abos gadījumos devas pārsniedz akūtu farmakoloģisku efektu devu bez novērotas iedarbības.

Catapresin zāļu aprakstā ir norādīts, ka aktīvā viela šķērso hematoencefālisko barjeru. *Precedex* ir līdzeklis, kas satur deksmedetomidīnu, medetomidīna aktīvo enantiomēru, kas ir reģistrēts lietošanai cilvēkiem ASV. Tika izskatīta informācija, kas iekļauta ASV apstiprinātā jaunu zāļu pieteikuma marķējuma tekstā *Precedex*, un tā norāda, ka deksmedetomidīnu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums pārsniedz iespējamo risku auglim. Atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi ar grūtniecēm nav veikti. *Precedex* drošība dzemdību laikā nav pētīta. Taču pēc deksmedetomidīna lietošanas subkutāni devā līdz 200 µg/kg žurkām no 5. līdz 16. grūsnības dienai un pēc intravenozu līdz 96 µg/kg lielu devu lietošanas trušiem no 6. līdz 18. grūsnības dienai teratogēnisku iedarbību nenovēroja. Taču toksisku ietekmi uz augli, par ko liecina palielināts pēcimplantācijas zaudējumu biežums un samazinātais dzīvo mazuļu skaits, novēroja žurkām, subkutāni ievadot līdz 200 µg/kg lielas devas. Citā reproduktīvā pētījumā, kad deksmedetomidīnu ievadīja subkutāni grūsnām žurkām no 16. grūsnības dienas līdz zīdīšanas periodam, tas izraisīja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos, lietojot 8 un 32 µg/kg devas, kā arī toksisku ietekmi uz augli un embriju otrās paaudzes pēcnācējiem, lietojot 32 µg/kg devu. Turklāt norādīts, ka nav zināms, vai *Precedex* izdalās mātes pienā cilvēkam.

Pēc pieejamās informācijas izskatīšanas *CVMP* vienojās par šā piesardzības pasākuma nozīmību un ieteica rīkoties šādi:

ja grūtniece rīkojas ar minēto līdzekli, jāpievērš īpaša uzmanība, lai izvairītos no līdzekļa pašinjicēšanas, jo pēc nejaušas sistēmiskas iedarbības var sākties dzemdes kontrakcijas un pazemināties augļa asinsspiediens.

2.5 Padoms ārstiem

CVMP nolēma, ka ierosinātajā padomā ārstiem jāiekļauj informācija par biežākiem alfa 2 adrenoreceptoru agonistu farmakoloģiskiem efektiem, kas minēti arī 2.1. apakšpunktā citētajos maksimālā atliekvielu līmeņa kopsavilkuma ziņojumos.

Ir norādīts, ka tika ziņots par sirds kambaru aritmiju, kas, iespējams, notika pēc nejaušas līdzekļa pašinjicēšanas, bet publicētajā ziņojumā par blakusparādībām cilvēkam (*Hoyer, M.J., 2006*) informācija par to nav iekļauta. Teikumu nepārprotami uzskatīja par piesardzības pasākumu, kas piemērojams visiem alfa 2 adrenoreceptoru agonistiem un tādēļ tas nav saistīts ar kādu konkrētu līdzekli vai vielu. Šo uzskata par piemērotu veidu, lai sniegtu šādu padomu ārstam.

Uzskatīja, ka toksicitātes termins ietver pārdozēšanu un, tā kā toksiskas ietekmes gadījumā ne vienmēr būs notikusi pārdozēšana, tika panākta vienošanās par modifikāciju.

CVMP izskatīja arī ieteikumu iekļaut ierosināto antidotu (atipamezolu), kas nav reģistrēts lietošanai cilvēkiem, un neizšķiroties ieteikt ārstēšanu, kas lietota tikai eksperimentālos apstākļos, CVMP nolēma, ka simptomi ir jāārstē simptomātiski.

Izskatot šo jautājumu, CVMP vienojās par šādu ieteikumu:

<viela> ir alfa 2 adrenoreceptoru agonists, simptomi pēc tās uzsūkšanās var būt klīniska iedarbība, kas ietver no devas atkarīgu sedāciju, elpošanas nomākumu, bradikardiju, hipotensiju, sausu muti un hiperglikēmiju. Ziņots arī par sirds kambaru aritmiju.

Elpošanas un hemodinamiskie simptomi jāārstē simptomātiski.

3. Secinājumi

CVMP, izskatot risku cilvēka veselībai, ierosinātos piesardzības pasākumus un informāciju par blakusparādībām cilvēkam un izmantojot pieejamos datus, nolēma, ka konkrēto zāļu informācijā saprātīgā laika periodā jāatspoguļo šāda informācija:

1. ja zāles nejauši norītas vai noticis pašinjicēšanas gadījums, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību un parādīt ārstam lietošanas instrukciju, bet NEVADĪT TRANSPORTLĪDZEKLI, jo var rasties sedācija un asinsspiediena pārraižas;
2. izvairīties no līdzekļa saskares ar ādu, acīm un gļotādām;
3. pēc saskares ar zālēm skarto ādas apvidu nekavējoties nomazgāt ar lielu daudzumu ūdens;
4. novilkt kontaminēto apģērbu, kas tieši saskaras ar ādu;
5. ja attiecīgais līdzeklis nejauši nokļuvis acīs, izskalot tās ar lielu daudzumu tīra ūdens; ja rodas simptomi, meklēt ārsta palīdzību;
6. ja grūtniece rīkojas ar zālēm, jāpievērš īpaša uzmanība, lai izvairītos no to pašinjicēšanas, jo pēc nejaušas sistēmiskas iedarbības var sākties dzemdes kontrakcijas un pazemināties augļa asinsspiediens;
7. padoms ārstiem:
<viela> ir alfa 2 adrenoreceptoru agonists, simptomi pēc tās uzsūkšanās var būt klīniska iedarbība, kas ietver no devas atkarīgu sedāciju, elpošanas nomākumu, bradikardiju, hipotensiju, sausu muti un hiperglikēmiju; ziņots arī par sirds kambaru aritmiju. Elpošanas un hemodinamiskie simptomi jāārstē simptomātiski.

CVMP nolēma, ka ieteiktie vispārīgie piesardzības pasākumu formulējumi ir galīgie ieteikumi, kas sniegti, atbildot uz Nīderlandes atbildīgās institūcijas iesniegto ziņojumu. Piesardzības pasākumi jāatspoguļo konkrēto alfa 2 adrenoreceptoru agonistus saturošo veterināro zāļu informācijā.

Turklāt *CVMP* iesaka piesardzības pasākumu formulējumus alfa 2 adrenoreceptoru agonistiem, par kuriem panākta vienošanās, iekļaut atbilstošās zāļu aprakstu veidošanas pamatnostādņēs, lai tie tiktu ieviesti saskaņā ar valsts normatīviem priekšrakstiem.

CVMP nolēma, ka šie zinātniskie ieteikumi par piesardzības pasākumiem attiecas arī uz citiem alfa 2 adrenoreceptoru agonistus saturošiem injicējamiem līdzekļiem.

Visbeidzot, vērtējot jautājuma risināšanas steidzamību, *CVMP* nolēma, ka, lai gan šie jaunie formulējumi ir absolūti nepieciešami, ņemot vērā, ka alfa 2 adrenoreceptoru agonistus saturoši līdzekļi tirgū ir pieejami ilgstoši, steidzami pasākumi nav nepieciešami.