

**BIJLAGE I**

**LIDSTAAT, FANTASIENAAM, WERKZAME STOF,  
NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN BIJ  
DE PROCEDURE BETROKKEN  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING**

Lidstaat	Fantasiernaam	Werkzame stof	Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de handelsvergunning
AT	Rompun	Xylazine	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2 %	Xylazine	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galway, IERLAND
AT	Domosedan	Detomidine	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel, NEDERLAND
AT	Domitor	Medetomidine	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel, NEDERLAND
BE	Rompun 2 %	Xylazinehydrochloride	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIË
BE	Rompun Droge Stof	Xylazinehydrochloride	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIË
BE	Domosedan 10 mg/ml	Detomidinehydrochloride	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIË
BE	Domitor 1 g/ml	Medetomidinehydrochloride	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIË
BE	Sedivet 10 mg/ml	Romifidinehydrochloride	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Arianelaan, 16, 1200 Brussel, BELGIË
CY	Sedivet 1 % Solution for injection 10 mg/ml	Romifidine	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidinehydrochloride	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIË
CZ	Xylazine 2 % Alfasan	Xylazinehydrochloride	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Postbus 78, 3440 AB Woerden, NEDERLAND
CZ	Sedivet 1 %	Romifidinehydrochloride	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DUITSLAND
CZ	Domosedan inj.	Detomidinehydrochloride	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIË
DE	Sedivet	Romifidinehydrochloride	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, D-55218 Ingelheim, DUITSLAND
DE	Rompun TS	Xylazinehydrochloride	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen, DUITSLAND
DE	Rompun 2 %	Xylazinehydrochloride	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen, DUITSLAND
DE	Domosedan	Detomidinehydrochloride	15912.00.00	Pfizer GmbH Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, DUITSLAND

Lidstaat	Fantasiernaam	Werkzame stof	Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de handelsvergunning
DE	Domitor	Medetomidinehydrochloride	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, DUITSLAND
DE	Xylazin 2 %	Xylazinehydrochloride	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, DUITSLAND
DK	Sedivet Vet.	Romifidine	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, DUITSLAND
DK	Rompun Vet.	Xylazine	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xylazine	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidine	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, SPANJE
ES	Domosedan	Detomidinehydrochloride	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANJE
ES	Domitor	Medetomidinehydrochloride	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANJE
FI	Rompun vet	Xylazinehydrochloride	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, DUITSLAND
FI	Domosedan	Detomidinehydrochloride	8546	Orion oyj, P.O. box 65 02201 Espoo, FINLAND
FI	Domitor vet	Medetomidinehydrochloride	9501	Orion oyj, P.O. box 65 02201 Espoo, FINLAND
FR	Rompun 2 %	Xylazinechlorhydraat	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xylazinechlorhydraat	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidinechlorhydraat	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidinechlorhydraat	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Medetomidinechlorhydraat	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidine	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2 %	Xylazine	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xylazine	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	Romifidine	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., DUITSLAND
HU	Rompun	Xylazine	411/1991.	Bayer Hungária Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 50, HONGARIJE
HU	Domosedan	Detomodinehydrochloride	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, HONGARIJE

Lidstaat	Fantasiernaam	Werkzame stof	Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de handelsvergunning
HU	Domitor	Medetomidinehydrochloride	891/1999.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, HONGARIJE
HU	Primazin 2 % injectie	Xylazine	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, NEDERLAND
IE	Sedivet	Romifidine	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, VERENIGD KONINKRIJK
IE	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazine	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IERLAND
IE	Chanazine 10 % Solution for Injection	Xylazine	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IERLAND
IE	Domosedan Injection	Detomidinehydrochloride	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co., Cork, IERLAND
IE	Domitor Injection	Medetomidinehydrochloride	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co., Cork, IERLAND
IS	Domosedan, vet.	Detomidine	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLAND
IS	Chanazine 2 %, vet.	Xylazine	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, IJSLAND
IS	Chanazine 10 %, vet.	Xylazine	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, IJSLAND
IS	Rompun, vet.	Xylazine	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, DUITSLAND
IT	Sedivet	Romifidine	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIË
IT	Rompum	Xylazine	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milaan, ITALIË
IT	Rompum 2 %	Xylazine	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milaan, ITALIË
IT	Domosedan	Detomidine	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidine	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2 %	Xylazine	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NEDERLAND
LV	Domitor	Medetomidine	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NEDERLAND

Lidstaat	Fantasiernaam	Werkzame stof	Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de handelsvergunning
NL	Sedivet	Romifidine	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, NEDERLAND
NL	Xylalin	Xylazine	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NEDERLAND
NL	Rompun droog	Xylazine	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLAND
NL	Rompun	Xylazine	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLAND
NL	Xylazine 5 <sup>+</sup> mg	Xylazine	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, NEDERLAND
NL	Aescoket Plus	Xylazine, ketamine, atropine	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, NEDERLAND
NL	Sedazine 20 Inj.	Xylazine	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater NEDERLAND
NL	Rompun 2 % Injectievloeistof	Xylazine	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht NEDERLAND
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xylazine	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NEDERLAND
NL	Xylazine 20 Inj.	Xylazine	10080	Kepro BV, Maagdenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, NEDERLAND
NL	Xylasan 2 % Pro Inj.	Xylazine	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NEDERLAND
NL	Chanazine 2 %	Xylazine	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co., Galway, IERLAND
NL	Domosedan	Detomidine	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel, NEDERLAND
NL	Domosedan	Detomidine	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLAND
NL	Domosedan	Detomidine	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLAND
NL	Domosedan	Detomidine	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLAND
NL	Domosedan	Detomidine	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLAND
NL	Domosedan	Detomidine	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLAND

Lidstaat	Fantasienaam	Werkzame stof	Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de handelsvergunning
NL	Domitor	Medetomidine	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel, NEDERLAND
NL	Domitor	Medetomidine	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLAND
NO	Sedivet vet	Romifidine	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DUITSLAND
NO	Rompun vet	Xylazine	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, DUITSLAND
PL	Sedivet 1 %	Romifidine	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, DUITSLAND
PL	Domosedan	Detomidinehydrochloride	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLAND
PL	Domitor	Medetomidinehydrochloride	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLAND
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injectável para cães e gatos	Romifidine	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANKRIJK
PT	Domitor	Medetomidine	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidine	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2 %	Xylazine	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém, 2735-340 Aqualva, Cacém, Lissabon, PORTUGAL
PT	Rompun	Xylazine	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2 % xylazine	Xylazine	161895/3 van 06.12.2002 (verlopen)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449 JA Woerden, Nederland
RO	Domosedan	Detomidine	221972/2 van 23.01.2004 (geldig tot 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIË (Wijziging IA,1 – in behandeling Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, VERENIGD KONINKRIJK)

Lidstaat	Fantasiennaam	Werkzame stof	Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de handelsvergunning
RO	Domitor	Medetomidine	221972/3 van 23.01.2004 (geldig tot 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve , BELGIË (Wijziging IA,1 – in behandeling Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, VERENIGD KONINKRIJK)
SE	Sedivet vet.	Romifidinehydrochloride	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, DUITSLAND
SE	Rompun vet.	Xylazinehydrochloride	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidinehydrochloride	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLAND
SE	Domitor vet.	Medetomidinehydrochloride	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLAND
SK	Chanazine 2 %	Xylazine	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co., Galway, IERLAND
SL	Chanazine 2 %	Xylazine	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIË
SL	Domitor	Medetomidine	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIË
SL	Domosedan	Detomidine	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIË
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidine	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, VERENIGD KONINKRIJK
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinehydrochloride	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 20101 FINLAND
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinehydrochloride	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, VERENIGD KONINKRIJK
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinehydrochloride	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8 Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, VERENIGD KONINKRIJK
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidinehydrochloride	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLAND
UK	Domitor Injection (Strenght 1 mg/ml)	Medetomidinehydrochloride	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, VERENIGD KONINKRIJK

Lidstaat	Fantasiennaam	Werkzame stof	Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de handelsvergunning
UK	Chanazine 10 % Solution for Injection	Xylazine	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, VERENIGD KONINKRIJK
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazine	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, VERENIGD KONINKRIJK
UK	Rompun 2 % w/v Solution for Injection	Xylazine	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, VERENIGD KONINKRIJK

**BIJLAGE II**  
**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### 1. Inleiding en achtergrond

De in bijlage I vermelde geneesmiddelen zijn in diverse lidstaten goedgekeurd voor parenteraal gebruik en bevatten de alfa-2-adrenoreceptoragonisten romifidine, xylazine, detomidine of medetomidine.

Deze middelen worden toegepast voor sedatie of analgesie bij diverse diersoorten. De meeste van deze middelen worden gepresenteerd als oplossingen voor injectie en sommige als poeder dat moet worden opgelost in water voor een oplossing voor injectie.

De Nederlandse bevoegde instantie voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, het *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Bureau Diergeneesmiddelen*, heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) op 21 augustus 2006 krachtens artikel 78, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd door Richtlijn 2004/28/EG, op de hoogte gebracht van zijn bedoeling 21 handelsvergunningen te wijzigen. Deze vergunningen gelden voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met een alfa-2-adrenoreceptoragonist (romifidine, xylazine, detomidine of medetomidine) als werkzame stof die zijn goedgekeurd voor parenteraal (d.m.v. injectie) gebruik. Deze wijzigingen hadden tot doel een aantal nieuwe voorzorgsmaatregelen aangaande de veiligheid voor de gebruiker en informatie inzake bijwerkingen bij de mens aan de productinformatie toe te voegen.

De door de Nederlandse bevoegde instantie beoordeelde geneesmiddelenbewakingsgegevens die leidden tot het voornemen de vergunningen te wijzigen, betreffen een gepubliceerde vermoede bijwerking bij een mens bij wie melding werd gemaakt van effecten op het cardiovasculaire stelsel en het centrale zenuwstelsel gedurende een periode van 3 dagen na accidentele zelfinjectie van Sedivet (Referentie: Hoyer, Mark J. *Alfa-2-agonisten, alledaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskundige praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidentele zelfinjectie*. Tijdsch. voor Diergeneeskunde, deel 131, maart, aflevering 6, 2006. EudraVigilance Veterinary Case Ref No NLBBD 1368).

Op grond van de door de Nederlandse bevoegde autoriteit verzonden kennisgeving waren de door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) beoordeelde kwesties de volgende voorgestelde voorzorgsmaatregelen:

Voorzorgsmaatregelen:

1. Neem in geval van accidentele orale inname of zelfinjectie onmiddellijk contact op met een arts en toon hem de bijsluiter maar **BESTUUR GEEN VOERTUIGEN** aangezien sedatie en veranderingen in de bloeddruk kunnen optreden.
2. Voorkom contact met de huid en draag ondoorlatende handschoenen bij hantering van het middel.
3. Was de huid onmiddellijk na blootstelling aan het middel met ruime hoeveelheden water.
4. Spoel de ogen met ruime hoeveelheden water wanneer het middel per ongeluk in de ogen is terechtgekomen. Raadpleeg een arts als de irritatie aanhoudt.
5. Verwijder verontreinigde kleding.
6. Zwangere vrouwen dienen het geneesmiddel niet te hanteren.
7. **ADVIES AAN ARTSEN:** <De stof> is een alfa-2-adrenoreceptoragonist waarvan de toxiciteit klinische effecten kan veroorzaken als sedatie, ademhalingsdepressie en coma, bradycardie en hypotensie, en hyperglykemie. Ventriculaire ritmestoornissen zijn ook gemeld. De behandeling moet ondersteunend zijn met adequate intensieve behandeling.

Daarnaast werd door het CVMP de volgende informatie inzake bijwerkingen bij de mens bestudeerd:

- Na contact met de huid kunnen irritatie, sensibilisatie, contactdermatitis en systemische effecten niet worden uitgesloten.

Het CVMP zette tijdens zijn vergadering van 12-14 september 2006 een procedure in gang voor beoordeling van de kwestie onder artikel 78, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG voor deze middelen. Het CVMP stemde er op 14 september 2006 mee in de voorgenomen voorzorgsmaatregelen en informatie inzake bijwerkingen bij de mens onder de betreffende vergunninghouders te verspreiden. De vergunninghouders werden uitgenodigd eventuele tegenvoorstellen vóór 16 oktober 2006 toe te lichten en te onderbouwen.

De beoordeelde geneesmiddelenbewakingsgegevens omvatten onder meer de gepubliceerde vermoede bijwerking bij een mens, waarbij melding werd gemaakt van effecten op het cardiovasculaire stelsel en het centrale zenuwstelsel (Hoyer, M.J., 2006). Daarnaast werden eventuele, door de vergunninghouders overgelegde merkgebonden gegevens ter ondersteuning van de in die studies onderzochte middelen bestudeerd. Verder werden de resultaten van de uitkomst van een Europees onderzoek naar alfa-2-adrenoreceptoragonisten beoordeeld.

Voor de wetenschappelijke beoordeling bestudeerde het CVMP ook andere algemeen toegankelijke gegevens.

Op 3 juni 2008 verzocht de Europese Commissie het Comité de procedure af te ronden, met in acht name van alle handelsvergunningen van de 21 vermelde middelen binnen de EU.

Na dit verzoek hervatte het CVMP tijdens zijn vergadering van 15-17 juli 2008 de procedure voor beoordeling van de door de lidstaten aangewezen middelen. De vergunninghouders werden uitgenodigd eventuele tegenvoorstellen vóór 16 september 2008 in te dienen en toe te lichten. Er werden geen nieuwe gegevens van wezenlijk belang overgelegd.

Tijdens de plenaire vergadering van juli 2008 kwam het CVMP op 16 juli 2008 dan ook overeen de procedure krachtens artikel 78 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd, af te ronden voor alle in de EU geldende handelsvergunningen voor de in eerste instantie aangemelde 21 producten met alfa-2-adrenoreceptoragonisten en het initiële eerdere advies overeenkomstig te herzien.

Op 16 juli 2008 werd een aan de betreffende vergunninghouders gerichte herziene lijst met vragen aangenomen.

## **2. Discussie**

De voorgestelde voorzorgsmaatregelen hebben betrekking op verschillende problemen inzake de veiligheid voor de gebruiker. Ten aanzien van de gebruiker zijn sedatieve en hypotensieve effecten, contact met huid en ogen, en risico's voor zwangere vrouwen van belang. Het advies aan artsen vermeldt de potentiële klinische effecten en voorgestelde behandeling.

Bij de procedure voor wederzijdse erkenning inzake een ander alfa-2-adrenoceptoragonist bevattend geneesmiddel - Sedaxylan - werd een beoordeling van de veiligheid voor de gebruiker uitgevoerd. Dit resulteerde in een aantal voorzorgsmaatregelen waarmee indertijd alle betreffende lidstaten en de aanvrager instemden.

De reeks voorzorgsmaatregelen diende toen als basis voor de door de Nederlandse bevoegde autoriteit ingediende voorstellen voor deze procedure krachtens artikel 78 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd.

Hieronder wordt elk van de voorgestelde voorzorgsmaatregelen en de informatie over bijwerkingen bij de mens afzonderlijk beoordeeld.

### **2.1 Systemisch effect ten aanzien van sedatie en hypotensie**

Hoewel de precieze accidentele geïnjecteerde blootstelling (dosis) van de gemelde bijwerking bij de mens (Hoyer, M.J., 2006) onbekend was, werd geconcludeerd dat de waargenomen klinische effecten - *op dag 1 bewustzijnsverlies (wekbaar), hallucinaties, lage hartslagfrequentie en lage bloeddruk, vasoconstrictie en vasodilatatie, en op dag 2 slaperigheid, lichte hoofdpijn, geheugenverlies en vermoeidheid* – aan het geneesmiddel (Sedivet) kunnen worden toegeschreven. De maximale blootstelling werd geschat op 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidine). Orale blootstelling werd niet gemeld.

Het CVMP bestudeerde verder de gepubliceerde samenvattende verslagen voor de maximumwaarden voor residuen (MRL's) voor xylazine, detomidine en romifidine. Aangezien systemische effecten bij de mens al bij tamelijke lage doses romifidine (0,2 mg/persoon) kunnen optreden, oordeelde het CVMP dat de effecten die zich voordeden bij een persoon bij wie per ongeluk maximaal 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidine) was geïnjecteerd, met de werkzame stof van het middel zouden kunnen samenhangen. Xylazine induceerde na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 0,27 of 0,68 mg/kg lichaamsgewicht of na een enkelvoudige orale dosis van 0,54 mg/kg lichaamsgewicht sedatie, spierverslapping en analgesie. Medetomidine, structureel aan detomidine verwant, veroorzaakte bij een intraveneuze dosis van 0,67 µg/kg lichaamsgewicht hypotensie en sedatie die ten minste 8 uur aanhielden, zoals vermeld in het samenvattende verslag voor de MRL voor detomidine.

Het CVMP was van mening dat de extrapolatie van de voorgestelde waarschuwingen naar andere alfa-2-adrenoreceptoragonisten gerechtvaardigd was, aangezien deze stoffen hetzelfde farmacologische werkingsmechanisme vertonen en omdat een aantal van de stoffen overeenkomstige effecten bij de mens blijkt te veroorzaken.

De voorgestelde voorzorgsmaatregelen werden als relevant en proportioneel beschouwd, aangezien ze gerelateerd zijn aan de klinische effecten die kunnen worden verwacht afhankelijk van de geïnjecteerde of ingeslikte hoeveelheid, en omdat deze een van de grootste gevaren benadrukken voor een dierenarts na zelfinjectie of ingestie van een dergelijk middel, te weten een sedatief effect in combinatie met het besturen van een voertuig.

Het CVMP heeft dan ook tot de volgende aanbeveling besloten:

Neem in geval van accidentele orale inname of zelfinjectie onmiddellijk contact op met een arts en toon hem de bijsluiter maar **BESTUUR GEEN VOERTUIGEN** aangezien sedatie en veranderingen in de bloeddruk kunnen optreden.

## **2.2 Contact met de huid**

De gemelde bijwerking bij de mens (Hoyer, M.J., 2006) bevatte geen informatie over blootstelling van de huid.

Bij de procedure voor wederzijdse erkenning van Sedaxylan werd een beoordeling van de veiligheid voor de gebruiker uitgevoerd. In het algemeen werd geconcludeerd dat xylazinehydrochloride na langdurige blootstelling bij de mens matig irriterend was voor de huid hoewel er echter geen meldingen beschikbaar waren aangaande huidirritatie noch aangaande sensibilisatie voor xylazine. Geconcludeerd werd dat systemische effecten na dermale blootstelling niet konden worden uitgesloten. Dit resulteerde in de formulering zoals voorgesteld, waarmee alle betreffende lidstaten en de aanvrager instemden.

In de samenvattende verslagen voor de MRL's voor xylazine en romifidine staat vermeld dat de verbindingen niet zijn onderzocht op sensibiliserend potentieel voor de huid. Het samenvattende verslag voor de MRL voor detomidine vermeldt dit punt niet. In de samenvatting van de productkenmerken voor een geneesmiddel voor toepassing bij de mens, Catapresan, dat de alfa-2-adrenoreceptoragonist clonidine bevat (injecteerbaar en tabletten), worden als dermale bijwerkingen na een onbekende wijze van blootstelling huiduitslag, urticaria, pruritus en haaruitval vermeld met een incidentie van 1/100 – 1/10 000 patiënten.

Het CVMP beoordeelde de door een vergunninghouder overgelegde informatie over de kenmerken van het middel inzake sensibilisatie en contactdermatitis. Dergelijke effecten waren nooit gemeld na gebruik van het middel (detomidine). Met betrekking tot de informatie over contactovergevoeligheid voor detomidine en tot 10 onderzoeken na subcutane, intramusculaire of intraveneuze blootstelling, concludeerde de vergunninghouder dat het risico van sensibilisatie en contactdermatitis minimaal is.

Het CVMP bestudeerde verder door een andere vergunninghouder overgelegde merkgebonden gegevens inzake drie van de middelen.

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens was het CVMP van mening dat de voorgestelde voorzorgsmaatregelen betreffende contact met de huid adequaat lijken. Bij gebrek aan voldoende gegevens over de onderzoeken naar bijwerkingen bij de mens werd een aanbeveling inzake toevoeging van informatie over irritatie, sensibilisatie, contactdermatitis en systemische effecten na contact met de huid niet door het CVMP ondersteund. Bovendien geldt artikel 78 van Richtlijn 2001/82/EG alleen voor de toevoeging van voorzorgsmaatregelen met betrekking tot deze procedure.

De aanbeveling om handschoenen te dragen bij hantering van een dergelijk middel werd voor dierenartsen als onpraktisch beschouwd. De aanbeveling om blootgestelde huid onmiddellijk te wassen werd echter als een logische en proportionele maatregel gezien, evenals het advies verontreinigde kleding te verwijderen bij ontbreken van onderzoeken bij de mens naar langdurige blootstelling.

Samengevat kan worden gesteld dat het CVMP instemde met de volgende aanbeveling:

Voorkom contact met huid, ogen en slijmvliezen.

Was de huid onmiddellijk na blootstelling aan het middel met ruime hoeveelheden water.

Verwijder verontreinigde kleding die in direct contact met de huid komt.

### **2.3 Contact met de ogen**

De gemelde bijwerking bij de mens (Hoyer, M.J., 2006) bevatte geen informatie over blootstelling van de ogen.

Het CVMP beoordeelde de algemeen toegankelijke gegevens over systemische toxiciteit na oculaire blootstelling aan xylazinehydrochloride bij een mens, corneale toxiciteit van xylazine en clonidine in combinatie met ketamine bij de rat en acute reversibele cataract geïnduceerd door xylazine en door anesthesie met ketamine/xylazine bij ratten en muizen.

Systemische opname van xylazine werd gemeld bij een mens na oculaire blootstelling door spoeling van de ogen met xylazine. De bevindingen werden als relevant beschouwd voor de meer normale blootstelling waarvan sprake is in een situatie waarin een geneesmiddel per ongeluk in de ogen kan terechtkomen, bijvoorbeeld wanneer een injectiespuit losraakt van de naald.

Het was moeilijk te beoordelen of de uitkomsten met betrekking tot de corneale effecten van xylazine in de onderzoeken met muizen en ratten voor de mens relevant zijn. De bevindingen werden echter als voldoende beschouwd voor ondersteuning van een waarschuwing tegen blootstelling van de ogen en van een advies hoe te handelen wanneer het middel per ongeluk in de ogen is terechtgekomen.

Na beoordeling van de gegevens en toelichtingen van de vergunninghouders stemde het CVMP in met de volgende aanbeveling:

Spoel de ogen met ruime hoeveelheden water wanneer het middel per ongeluk in de ogen is terechtgekomen. Raadpleeg een arts als zich symptomen voordoen.

### **2.4 Risico's voor zwangere vrouwen**

De gemelde bijwerking bij de mens (Hoyer, M.J., 2006) bevatte geen informatie over de risico's voor zwangere vrouwen.

Het CVMP beoordeelde gepubliceerde gegevens over de effecten van xylazinehydrochloride op de intra-uteriene druk bij de koe, het oxytocische effect van xylazine op de uterus bij de hond, de effecten van detomidine, romifidine en xylazine op de intra-uteriene druk en sedatie bij het paard en de effecten van xylazine op de intra-uteriene druk, de uteriene doorbloeding en maternale en foetale cardiovasculaire functie bij drachtige geiten.

Het is algemeen bekend dat xylazine een oxytocineachtig effect op de uterus heeft. Het effect wordt genoemd in de samenvatting van de productkenmerken van Sedaxylan, als waarschuwing tegen het gebruik bij hoogdrachtige dieren, met name runderen en katten. Daarnaast vermeldt de samenvatting van de productkenmerken voor Sedaxylan dat er geen teratogene of foetotoxische effecten zijn aangetoond.

Met betrekking tot het samenvattende verslag voor de MRL voor detomidine leken de effecten van detomidine op drachtige runderen minder dan die beschreven voor xylazine, maar bij paarden die met 20 µg/kg lichaamsgewicht werden behandeld, vertoonden 4 op de 10 zwangerschappen diverse afwijkingen met onduidelijke betekenis. In het samenvattende verslag voor de MRL voor detomidine werden twee teratologische onderzoeken met orale toediening vermeld (rat en konijn). In het onderzoek met konijnen was detomidine tot 2 mg/kg lichaamsgewicht niet-teratogeen en niet-foetotoxisch. De NOEL was 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gebaseerd op maternale toxiciteit. In het onderzoek met ratten werd een NOEL van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht/dag gebaseerd op foetale en maternale toxiciteit en teratogeniciteit. Beide doses zijn hoger dan de NOEL voor acute farmacologische effecten.

De samenvatting van de productkenmerken voor het geneesmiddel Catapresan vermeldt dat de werkzame stof de bloed-placentabarrière passeert. Precedex is een middel dat dexmedetomidine, de werkzame enantiomeer van medetomidine, bevat en dat in de Verenigde Staten is goedgekeurd voor toepassing bij de mens. De informatie in de goedgekeurde Amerikaanse aanvraag voor een nieuw geneesmiddel (New Drug Application, NDA) voor Precedex werd beoordeeld; hierin staat vermeld dat dexmedetomidine alleen tijdens de zwangerschap dient te worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen. Er zijn geen adequate en goedgecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen uitgevoerd. De veiligheid van Precedex tijdens de bevalling is niet onderzocht. Na toediening van dexmedetomidine in subcutane doses tot 200 µg/kg aan ratten van dag 5 tot dag 16 van de dracht en intraveneuze doses tot 96 µg/kg aan konijnen van dag 6 tot dag 18 van de dracht zijn echter geen teratogene effecten waargenomen. Bij ratten werd bij subcutane doses van 200 µg/kg echter foetale toxiciteit waargenomen, wat bleek uit verhoogde postimplantatieverliezen en kleinere aantallen levende jongen. In een ander reproductieonderzoek leidde subcutane toediening van dexmedetomidine in een dosis van 8 en 32 µg/kg aan drachtige ratten vanaf dag 16 van de dracht tot en met de zoogperiode tot een lager gewicht van de jongen en in een dosis van 32 µg/kg bij de tweede generatie nakomelingen tot foetale en embryocide toxiciteit. Bovendien wordt vermeld dat het niet bekend is of Precedex in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Na bestudering van de beschikbare gegevens stemde het CVMP in met de relevantie van deze voorzorgsmaatregel met een aanbeveling tot het volgende:

Als zwangere vrouwen het middel hanteren, moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht ten aanzien van zelfinjectie aangezien na accidentele systemische blootstelling uterine contracties en een afname in de foetale bloeddruk kunnen optreden.

## 2.5 Advies aan artsen

Het CVMP was van mening dat het voorgestelde advies aan artsen de meest voorkomende farmacologische effecten van alfa-2-adrenoreceptoragonisten vermeldt, zoals ook kon worden afgeleid uit de samenvattende verslagen voor de MRL's genoemd onder rubriek 2.1.

Gesteld is dat er ventriculaire ritmestoornissen zijn gemeld, waarschijnlijk na accidentele zelfinjectie, maar deze werden niet genoemd in het gepubliceerde verslag over de bijwerking bij de mens (Hoyer, M.J., 2006). De zin werd duidelijk gezien als een voorzorgsmaatregel die van toepassing is op alle alfa-2-adrenoreceptoragonisten en daarom niet gerelateerd aan één specifiek middel of stof. Dit wordt als de juiste formulering van een dergelijk advies aan artsen beschouwd.

Men was van oordeel dat de term toxiciteit een overdosis inhoudt en aangezien dit niet altijd het geval zal zijn, werd overeenstemming bereikt over een wijziging.

Het CVMP bestudeerde verder een aanbeveling om een voorgesteld tegengif (atipamezol) op te nemen dat niet is goedgekeurd voor toepassing bij de mens en concludeerde dat de verschijnselen symptomatisch moeten worden behandeld, hoewel het geen voorstander is van aanbeveling van een behandeling die alleen experimenteel wordt toegepast.

Na beoordeling van de kwestie heeft het CVMP tot de volgende aanbeveling besloten:

<De stof> is een alfa-2-adrenoreceptoragonist die na absorptie klinische verschijnselen kan veroorzaken als dosisafhankelijke sedatie, ademhalingsdepressie, bradycardie, hypotensie, een droge mond en hyperglykemie. Ventriculaire ritmestoornissen zijn ook gemeld.

Respiratoire en hemodynamische verschijnselen moeten symptomatisch worden behandeld.

### 3. Conclusies

Het CVMP heeft, na bestudering van het gezondheidsrisico voor de mens, de voorgestelde voorzorgsmaatregelen en de informatie over bijwerkingen bij de mens in het licht van de beschikbare gegevens, geconcludeerd dat de volgende informatie in de productinformatie van de betreffende middelen binnen een redelijk tijdsbestek moet worden vermeld:

1. Neem in geval van accidentele orale inname of zelfinjectie onmiddellijk contact op met een arts en toon hem de bijsluiter maar **BESTUUR GEEN VOERTUIGEN** aangezien sedatie en veranderingen in de bloeddruk kunnen optreden.
2. Voorkom contact met huid, ogen en slijmvliezen.
3. Was de huid onmiddellijk na blootstelling aan het middel met ruime hoeveelheden water.
4. Verwijder verontreinigde kleding die in direct contact met de huid komt.
5. Spoel de ogen met ruime hoeveelheden water wanneer het middel per ongeluk in de ogen is terechtgekomen. Raadpleeg een arts als zich symptomen voordoen.
6. Als zwangere vrouwen het middel hanteren, moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht ten aanzien van zelfinjectie aangezien na accidentele systemische blootstelling uterine contracties en een afname in de foetale bloeddruk kunnen optreden.
7. Advies aan artsen:  
<De stof> is een alfa-2-adrenoreceptoragonist die na absorptie klinische verschijnselen kan veroorzaken als dosisafhankelijke sedatie, ademhalingsdepressie en coma, bradycardie, hypotensie, een droge mond en hyperglykemie. Ventriculaire ritmestoornissen zijn ook gemeld. Respiratoire en hemodynamische verschijnselen moeten symptomatisch worden behandeld.

Het CVMP heeft besloten dat de aanbevolen algemene uitspraken over voorzorgsmaatregelen de definitieve aanbevelingen zijn in reactie op de van Nederland ontvangen kennisgeving. Samengevat kan worden gesteld dat de productinformatie van de betreffende alfa-2-adrenoreceptoragonisten bevattende diergeneesmiddelen de voorzorgsmaatregelen moeten vermelden.

Het CVMP beveelt tevens de opname aan van de goedgekeurde uitspraken over voorzorgsmaatregelen voor alfa-2-adrenoreceptoragonisten in de desbetreffende richtlijn inzake de samenvatting van de productkenmerken, die moet worden geïmplementeerd overeenkomstig het kader van de nationale bevoegde autoriteit.

Het CVMP heeft besloten dat deze wetenschappelijke aanbevelingen ten aanzien van de voorzorgsmaatregelen ook gelden voor andere injecteerbare middelen die alfa-2-adrenoreceptoragonisten bevatten.

Tot slot heeft het CVMP, na de urgentie van de kwestie te hebben bestudeerd, geconcludeerd dat aangezien middelen met alfa-2-adrenoreceptoragonisten al lange tijd op de markt zijn en hoewel deze nieuwe vermeldingen duidelijk noodzakelijk zijn, dringende maatregelen niet als proportioneel werden beschouwd.