

## **ANEKS I**

**PAŃSTWO, NAZWA PRODUKTU, SUBSTANCJA CZYNNA  
NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU,  
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU, KTÓREGO DOTYCZY PROCEDURA**

Państwo	Nazwa produktu	Substancja czynna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
AT	Rompun	Ksylazyna	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Ksylazyna	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDIA
AT	Domosedan	Detomidyna	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLANDIA
AT	Domitor	Medetomidyna	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLANDIA
BE	Rompun 2%	Chlorowodorek ksylazyny	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruksela, BELGIA
BE	Rompun Droge Stof	Chlorowodorek ksylazyny	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruksela, BELGIA
BE	Domosedan 10mg/ml	Chlorowodorek detomidyny	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIA
BE	Domitor 1mg/ml	Chlorowodorek medetomidyny	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIA
BE	Sedivet 10mg/ml	Chlorowodorek romifidyny	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruksela, BELGIA
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidyna	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Chlorowodorek medetomidyny	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIA
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Chlorowodorek ksylazyny	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, HOLANDIA
CZ	Sedivet 1%	Chlorowodorek romifidyny	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NIEMCY
CZ	Domosedan inj.	Chlorowodorek detomidyny	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIA
DE	Sedivet	Chlorowodorek romifidyny	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NIEMCY
DE	Rompun TS	Chlorowodorek ksylazyny	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NIEMCY
DE	Rompun 2%	Chlorowodorek ksylazyny	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NIEMCY
DE	Domosedan	Chlorowodorek detomidyny	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NIEMCY
DE	Domitor	Chlorowodorek medetomidyny	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NIEMCY

Państwo	Nazwa produktu	Substancja czynna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
DE	Xylazin 2%	Chlorowodorek ksylazyny	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, NIEMCY
DK	Sedivet Vet.	Romifidyna	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NIEMCY
DK	Rompun Vet.	Ksylazyna	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Ksylazyna	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidyna	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, HISZPANIA
ES	Domosedan	Chlorowodorek detomidyny	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madryt), HISZPANIA
ES	Domitor	Chlorowodorek medetomidyny	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madryt), HISZPANIA
FI	Rompun vet	Chlorowodorek ksylazyny	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NIEMCY
FI	Domosedan	Chlorowodorek detomidyny	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLANDIA
FI	Domitor vet	Chlorowodorek medetomidyny	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLANDIA
FR	Rompun 2%	Chlorowodorek ksylazyny	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Chlorowodorek ksylazyny	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Chlorowodorek detomidyny	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Chlorowodorek romifidyny	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCJA
FR	Domitor	Chlorowodorek medetomidyny	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidyna	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Ksylazyna	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Ksylazyna	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	Romifidyna	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., NIEMCY
HU	Rompun	Ksylazyna	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, WĘGRY
HU	Domosedan	Chlorowodorek detomidyny	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, WĘGRY
HU	Domitor	Chlorowodorek medetomidyny	891/1999.	Pfizer Co. Ltd 1123 Budapest Alkotás u. 53, WĘGRY

Państwo	Nazwa produktu	Substancja czynna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
HU	Primazin 2 % injection	Ksylazyna	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, HOLANDIA
IE	Sedivet	Romifidyna	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, WIELKA BRYTANIA
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Ksylazyna	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDIA
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Ksylazyna	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDIA
IE	Domosedan Injection	Chlorowodorek detomidyny	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDIA
IE	Domitor Injection	Chlorowodorek medetomidyny	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDIA
IS	Domosedan, vet.	Detomidyna	890003	Orion Corporation Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLANDIA
IS	Chanazine 2%, vet.	Ksylazyna	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálslí 13, 110 Reykjavík, ISLANDIA
IS	Chanazine 10%, vet.	Ksylazyna	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálslí 13, 110 Reykjavík, ISLANDIA
IS	Rompun, vet.	Ksylazyna	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NIEMCY
IT	Sedivet	Romifidyna	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, WŁOCHY
IT	Rompum	Ksylazyna	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Mediolan, WŁOCHY
IT	Rompum 2%	Ksylazyna	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Mediolan, WŁOCHY
IT	Domosedan	Detomidyna	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidyna	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	Ksylazyna	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLANDIA
LV	Domitor	Medetomidyna	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLANDIA
NL	Sedivet	Romifidyna	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, HOLANDIA
NL	Xylalin	Ksylazyna	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, HOLANDIA
NL	Rompun droog	Ksylazyna	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLANDIA

Państwo	Nazwa produktu	Substancja czynna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
NL	Rompun	Ksylazyna	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLANDIA
NL	Xylazine 5+mg	Ksylazyna	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, HOLANDIA
NL	Aescoket Plus	Ksylazyna, ketamina, atropina	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, HOLANDIA
NL	Sedazine 20 Inj.	Ksylazyna	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, HOLANDIA
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Ksylazyna	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLANDIA
NL	A.A. Xylazine P.I.	Ksylazyna	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, HOLANDIA
NL	Xylazine 20 Inj.	Ksylazyna	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, HOLANDIA
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Ksylazyna	10253	Alfasan Nederland, BV Postbus 78, 3440 AB Woerden, HOLANDIA
NL	Chanazine 2%	Ksylazyna	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDIA
NL	Domosedan	Detomidyna	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d IJssel, HOLANDIA
NL	Domosedan	Detomidyna	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLANDIA
NL	Domosedan	Detomidyna	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLANDIA
NL	Domosedan	Detomidyna	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLANDIA
NL	Domosedan	Detomidyna	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLANDIA
NL	Domosedan	Detomidyna	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLANDIA
NL	Domitor	Medetomidyna	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d IJssel, HOLANDIA
NL	Domitor	Medetomidyna	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLANDIA
NO	Sedivet vet	Romifidyna	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NIEMCY

Państwo	Nazwa produktu	Substancja czynna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
NO	Rompun vet	Ksylazyna	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, NIEMCY
PL	Sedivet 1%	Romifidyna	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NIEMCY
PL	Domosedan	Chlorowodorek detomidyny	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 0101, FINLANDIA
PL	Domitor	Chlorowodorek medetomidyny	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 0101, FINLANDIA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidyna	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedet, FRANCJA
PT	Domitor	Medetomidyna	50855P	Laboratórios Pfizer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALIA
PT	Domosedan	Detomidyna	50820P	Laboratórios Pfizer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALIA
PT	Chanazine 2%	Ksylazyna	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40, Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbon, PORTUGALIA
PT	Rompun	Ksylazyna	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGALIA
RO	Xylazine 2% xylazine	Ksylazyna	161895/3 z dnia 06.12.2002 (ważność wygasa)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, JA Woerden, Holandia
RO	Domosedan	Detomidyna	221972/2 z dnia 23.01.2004 (ważny do 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, BELGIA (Zmiana IA,1 – w toku Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ WIELKA BRYTANIA)
RO	Domitor	Medetomidyna	221972/3 z dnia 23.01.2004 (ważny do 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, BELGIA (Zmiana IA,1 – w toku Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ WIELKA BRYTANIA)
SE	Sedivet vet.	Chlorowodorek romifidyny	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NIEMCY
SE	Rompun vet.	Chlorowodorek ksylazyny	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Chlorowodorek detomidyny	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDIA

Państwo	Nazwa produktu	Substancja czynna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
SE	Domitor vet.	Chlorowodorek medetomidyny	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDIA
SK	Chanazine 2%	Ksylazyna	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDIA
SL	Chanazine 2%	Ksylazyna	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Lublana, SŁOWENIA
SL	Domitor	Medetomidyna	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Lublana, SŁOWENIA
SL	Domosedan	Detomidyna	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Lublana, SŁOWENIA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidyna	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, WIELKA BRYTANIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Chlorowodorek detomidyny	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Chlorowodorek detomidyny	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, WIELKA BRYTANIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Chlorowodorek detomidyny	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, WIELKA BRYTANIA
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Chlorowodorek medetomidyny	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDIA
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Chlorowodorek medetomidyny	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, WIELKA BRYTANIA
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Ksylazyna	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, WIELKA BRYTANIA
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Ksylazyna	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, WIELKA BRYTANIA
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Ksylazyna	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer Mouse, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, WIELKA BRYTANIA

**ANEKS II**  
**WNIOSKI NAUKOWE**



## WNIOSKI NAUKOWE

### 1. Wprowadzenie i kontekst

Produkty lecznicze wymienione w aneksie I są dopuszczone do obrotu w wielu państwach członkowskich do stosowania drogą parenteralną, zawierają agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznych: romifidynę, ksylazyne, detomidynę, medetomidynę.

Te produkty lecznicze stosowane są u różnych gatunków zwierząt jako środki uspokajające i przeciwbólowe. Większość z tych produktów leczniczych jest w postaci roztworów do wstrzykiwań, a niektóre są w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań po rozpuszczeniu w wodzie.

Właściwy organ regulacyjny ds. weterynaryjnych produktów leczniczych w Holandii - *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Komisja Oceny Leków) *Bureau Diergeneesmiddelen* - w dniu 21 sierpnia 2006 r. powiadomił EMEA zgodnie z art. 78 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE, zmienionej dyrektywą 2004/28/WE, o zamiarze wprowadzenia zmian do 21 pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Pozwolenia te dotyczą weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną - agonistę receptorów alfa-2 adrenergicznych (romifidynę, ksylazyne, detomidynę i medetomidynę), zatwierdzonych do stosowania drogą parenteralną (w postaci wstrzyknięć). Celem zmian było dodanie do materiałów informacyjnych produktu leczniczego nowych środków ostrożności dotyczących bezpieczeństwa osób podających produkt leczniczy oraz informacji o reakcjach niepożądanych występujących u ludzi.

Przedmiotem oceny danych nadzoru farmakologicznego dokonanej przez właściwy organ regulacyjny Holandii, w wyniku której powstał zamiar wprowadzenia zmian w rejestracji jest opublikowane zgłoszenie możliwej reakcji niepożądaney u ludzi, w postaci objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego, które wystąpiły w okresie trzech dni po przypadkowym samowstrzyknięciu preparatu Sedivet (piśmiennictwo: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alleedaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskunde praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidentele zelfinjectie*. Tijdsch.for Diergeneeskunde deel 131 Maart atlevring 6 2006. EudraVigilance Veterinary Case Ref No NLBBD 1368).

Na podstawie powiadomienia wystosowanego przez właściwą instytucję rejestracyjną w Holandii, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) dokonał analizy następujących proponowanych środków ostrożności:

Środki ostrożności:

1. W przypadku niezamierzonego połknięcia lub samowstrzyknięcia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i przedstawić ulotkę dołączoną do opakowania, ale NIE NALEŻY PROWADZIĆ POJAZDU z uwagi na możliwość wystąpienia uspokojenia polekowego i zmian ciśnienia tętniczego krwi.
2. Podczas podawania produktu należy unikać kontaktu ze skórą i zakładać nieprzepuszczalne rękawice.
3. W przypadku kontaktu ze skórą należy niezwłocznie zmyć skórę dużą ilością wody.
4. W przypadku niezamierzonego dostania się produktu do oka, należy przemyć oko dużą ilością wody. Jeśli podrażnienie będzie się utrzymywać, należy skontaktować się z lekarzem.
5. Zanieczyszczone produktem ubranie należy zdjąć.
6. Kobiety w ciąży nie powinny podawać produktu.
7. WSKAZÓWKI DLA LEKARZY: <Nazwa substancji> jest agonistą receptorów adrenergicznych alfa-2, którego działanie toksyczne może wywołać objawy kliniczne, takie jak: uspokojenie polekowe, depresja ośrodka oddechowego i śpiączka, bradykardia i niedociśnienie tętnicze oraz hiperglikemia. Zgłaszano również przypadki komorowych zaburzeń rytmu. Należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednimi zabiegami intensywnej terapii.

CVMP rozpatrzył również następujące informacje dotyczące reakcji niepożądanych u ludzi:

- Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podrażnienia, uczulenia, kontaktowego zapalenia skóry i objawów ogólnoustrojowych po kontakcie ze skórą.

Na posiedzeniu w dniach 12-14 września 2006 r. CVMP rozpoczął procedurę oceny zagadnienia na podstawie art. 78 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE dotyczącą tych weterynaryjnych produktów leczniczych. W dniu 14 września 2006 r. CVMP uzgodnił przedstawienie proponowanych środków ostrożności i informacji dotyczących reakcji niepożądanych u ludzi zainteresowanym podmiotom odpowiedzialnym posiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podmioty odpowiedzialne zostały poproszone o przedstawienie do dnia 16 października 2006 r. opinii i uzasadnienie ewentualnych własnych kontrpropozycji.

Przedmiotem oceny danych nadzoru farmakologicznego było opublikowane zgłoszenie możliwego działania niepożądanego u ludzi w postaci objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego i centralnego układu nerwowego (Hoyer, MJ., 2006). Ocenie poddano także wyniki badań własnych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne na poparcie produktów ocenianych w tych badaniach. Uwzględniono również wyniki europejskiego badania agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznych.

Ponadto CVMP rozpatrzył inne ogólnie dostępne wyniki badań naukowych.

W dniu 3 czerwca 2008 r. Komisja Europejska zwróciła się do Komitetu o przeprowadzenie procedury z uwzględnieniem wszystkich 21 produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W związku z tym CVMP podczas posiedzenia w dniach 15-17 lipca 2008 r. rozpoczął ponownie procedurę oceny produktów leczniczych wskazanych przez państwa członkowskie. Podmioty odpowiedzialne zostały poproszone o przedstawienie do dnia 16 września 2008 r. opinii i kontrpropozycji. Nie przedstawiono żadnych nowych istotnych danych.

Dlatego też na posiedzeniu plenarnym w lipcu 2008 r. CVMP postanowił zakończyć procedurę wszczętą na podstawie art. 78 dyrektywy 2001/82/WE z późniejszymi zmianami, dotyczącą wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej 21 produktów leczniczych zawierających agonistę receptorów alfa-2 adrenergicznych, których dotyczyły wcześniejsze wnioski, i tym samym ponownie rozpatrzyć początkową opinię.

W dniu 16 lipca 2008 r. przyjęto zmienioną listę pytań do podmiotów odpowiedzialnych, których dotyczyła procedura.

## **2. Dyskusja**

Proponowane środki ostrożności dotyczą bezpieczeństwa osób podających weterynaryjny produkt leczniczy. W odniesieniu do osób podających produkt mogą mieć miejsce: działanie uspokajające i hipotensyjne, kontakt ze skórą, kontakt z oczami i zagrożenia dotyczące kobiet w ciąży. Wskazówki dla lekarzy zawierają wykaz możliwych objawów klinicznych i proponowane leczenie.

Podczas procedury wzajemnego uznania dotyczącej innego preparatu - Sedaxylan - zawierającego agonistę receptorów alfa-2 adrenergicznych, przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa osób podających ten produkt leczniczy. W jej wyniku utworzono wykaz środków ostrożności, który w tamtym czasie zatwierdziły wszystkie zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawca.

Wykaz środków ostrożności posłużył później jako podstawa propozycji przedstawionych przez właściwy holenderski organ regulacyjny w procedurze określonej w art. 78 dyrektywy 2001/82/WE z późniejszymi zmianami.

Każdy z proponowanych środków ostrożności i informacje dotyczące działań niepożądanych u ludzi oceniono osobno.

## 2.1 Działanie ogólnoustrojowe w postaci uspokojenia polekowego i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Chociaż nieznaną jest dokładna dawka leku, którą podano wskutek niezamierzonego samowstrzyknięcia w zgłoszonym przypadku działania niepożądanego u ludzi (Hoyer, M.J., 2006) wywnioskowano, że obserwowane skutki kliniczne - w dniu 1 w postaci: *utruty świadomości (pobudzenie), halucynacji, zwolnienia czynności serca i niskiego ciśnienia tętniczego krwi, skurczu naczyń krwionośnych i rozkurczu naczyń krwionośnych*; w dniu 2 w postaci: *senności, łagodnego bólu głowy, utraty pamięci i zmęczenia* - mogły mieć związek z produktem leczniczym (Sedivet). Maksymalną ekspozycję oszacowano na 0,3 ml preparatu Sedivet (3 mg romifidyny). Nie zgłoszono przypadku ekspozycji doustnej.

CVMP wziął również pod uwagę opublikowane raporty podsumowujące dla maksymalnych limitów pozostałości (Maximum Residue Limit - MRL) ksylazyny, detomidyny i romifidyny. Ponieważ działanie ogólnoustrojowe może wystąpić przy dość niskich dawkach romifidyny u ludzi (0,2 mg/osobę) CVMP wywnioskował, że objawy doświadczane przez osobę po przypadkowym wstrzyknięciu maksymalnie 0,3 ml preparatu Sedivet (3 mg romifidyny) mogą być wynikiem działania substancji czynnej produktu leczniczego. Ksylazyna podana dożylnie, w pojedynczej dawce 0,27 lub 0,68 mg/kg masy ciała lub doustnie, w pojedynczej dawce 0,54 mg/kg/mc wywołała uspokojenie polekowe, zwiotczenie mięśni i działanie przeciwbólne. Medetomidyna, o strukturze zbliżonej do detomidyny, podana dożylnie, w dawce 0,67 µg/kg/mc wywołała spadek ciśnienia tętniczego krwi i uspokojenie polekowe, które trwały co najmniej 8 godzin wg danych w raportach podsumowujących MRL dla detomidyny.

CVMP rozważył ekstrapolację proponowanych środków ostrożności na innych agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznych, uzasadniając to jednakowym mechanizmem działania wszystkich tych substancji i podobnym wpływem u ludzi, udowodnionym dla wielu z tych substancji.

Proponowane środki ostrożności zostały uznane za odpowiednie i proporcjonalne, ponieważ odnoszą się do działań klinicznych, których można się spodziewać w zależności od ilości wstrzykniętego lub połkniętego środka i ponieważ naświetlają one jedno z głównych zagrożeń praktyki weterynaryjnej po samowstrzyknięciu lub połknięciu takiego produktu, tzn. działanie uspokajające w połączeniu z prowadzeniem pojazdu.

CVMP ustalił zatem następujące zalecenie:

W przypadku niezamierzonego połknięcia lub samowstrzyknięcia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i przedstawić ulotkę dołączoną do opakowania, ale **NIE NALEŻY PROWADZIĆ POJAZDU** z uwagi na możliwość wystąpienia uspokojenia polekowego lub zmian ciśnienia tętniczego krwi.

## 2.2 Kontakt ze skórą

W zgłoszonym przypadku wystąpienia działania niepożądanego u ludzi nie było informacji dotyczących ekspozycji skórnej (Hoyer, M.J., 2006).

Podczas procedury wzajemnego uznania dotyczącej preparatu Sedaxylan przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa osoby podającej produkt leczniczy. Ogólnie wywnioskowano, że chlorowodorek ksylazyny wywołuje umiarkowanego stopnia podrażnienie skóry ludzkiej po przedłużającej się ekspozycji, chociaż brak było zgłoszeń podrażnień skóry, czy uczuleń po ksylazynie. Stwierdzono, że nie można wykluczyć wpływu ogólnoustrojowego po ekspozycji skórnej. To doprowadziło do proponowanego sformułowania, z którym zgodziły się wszystkie zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawca.

W raportach podsumowujących MRL dla ksylazyny i romifidyny podano, że substancji tych nie badano pod kątem ich wpływu uczulającego na skórę. W raporcie podsumowującym MRL dla detomidyny brak wzmianki na ten temat. W charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) preparatu Catapresan do stosowania u ludzi, zawierającego agonistę receptora alfa-2 adrenergicznego, klonidynę (w postaci do wstrzykiwań i w postaci tabletek) wymieniono następujące skórne reakcje niepożądane po nieznanym drodze ekspozycji: wysypka skórna, pokrzywka, świąd, wypadanie włosów, z częstością występowania od 1 pacjenta na 100 do 1 pacjenta 1000.

CVMP rozważył informacje dostarczone przez jeden z podmiotów odpowiedzialnych, dotyczące właściwości produktu w związku z uczuleniem i kontaktowym zapaleniem skóry. Takie działania nigdy nie były zgłaszane podczas stosowania produktu (detomidyny). Zgodnie z informacjami odnośnie do występowania nadwrażliwości po kontakcie z detomidyną i z wynikami 10 badań po podskórnym, domięśniowym i dożylnym podaniu substancji, podmiot odpowiedzialny wywnioskował, że ryzyko wystąpienia uczulenia i kontaktowego zapalenia skóry jest minimalne.

CVMP rozpatrzył także dane własne dotyczące tych trzech produktów dostarczone przez inny podmiot odpowiedzialny.

Po analizie wszystkich dostępnych danych CVMP uznał, że proponowane środki ostrożności w odniesieniu do kontaktu ze skórą wydają się właściwe. Przy braku wystarczających danych dotyczących działań niepożądanych u ludzi CVMP nie poparł propozycji dodania informacji o podrażnieniach, uczuleniu, kontaktowym zapaleniu skóry i ogólnoustrojowym wpływie po kontakcie ze skórą. Ponadto art. 78 dyrektywy 2001/82/WE zezwala jedynie na wprowadzenie dodatkowych środków ostrożności w tej procedurze.

Zalecenie o potrzebie zakładania rękawic podczas podawania tego rodzaju produktu zostało uznane za niepraktyczne dla weterynarza. Zalecenie, aby zmyć skórę dużą ilością wody po kontakcie z produktem zostało jednakże uznane za racjonalny i proporcjonalny środek ostrożności, podobnie jak rada, aby zdjąć zanieczyszczone produktem leczniczym ubranie, z powodu braku badań z udziałem ludzi, oceniających długoterminową ekspozycję.

Ostatecznie CVMP ustalił zalecenie o następującej treści:

Należy unikać kontaktu ze skórą, oczami i śluzówką.

W przypadku kontaktu ze skórą należy niezwłocznie zmyć skórę dużą ilością wody.

Należy zdjąć zanieczyszczone produktem leczniczym ubranie, które znajduje się w bezpośrednim kontakcie ze skórą.

### **2.3 Kontakt z oczami**

W zgłoszonym przypadku wystąpienia działania niepożądanego u ludzi (Hoyer, M.J., 2006) brak jest informacji dotyczących ekspozycji oka.

CVMP rozpatrzył ogólnie dostępne wyniki badań dotyczących: ogólnoustrojowej toksyczności po ekspozycji oka na chlorowodrek ksylazyny u ludzi; toksycznego wpływu ksylazyny i klonidyny w skojarzeniu z ketaminą na rogówkę szczurów i ostrej odwracalnej zaćmy wywołanej przez ksylazynę i znieczulenie ketaminowo-ksylazynowe u szczurów i myszy.

Po ekspozycji oka podczas irygacji oczu ksylazyną wykazano ogólnoustrojowe wchłanianie ksylazyny. Odkrycia te zostały uznane za adekwatne do większości ekspozycji występujących w sytuacji, kiedy lek może przypadkowo dostać się do oka, np. kiedy igła odłączy się od strzykawki.

Za trudne do oceny uznano to, czy wyniki badań dotyczących wpływu ksylazyny na rogówkę szczurów i myszy mogą być przeniesione na ludzi. Wyniki badań zostały jednak uznane za wystarczające na poparcie ostrzeżenia dotyczącego ekspozycji oka i wskazówek, jak postępować w przypadku niezamierzonego kontaktu produktu leczniczego z okiem.

Po rozpatrzeniu danych i komentarzy podmiotów odpowiedzialnych, CVMP ustalił następujące zalecenie:

W przypadku niezamierzonego przedostania się produktu do oka należy przemyć oko dużą ilością wody. W razie wystąpienia objawów należy skontaktować się z lekarzem.

## 2.4 Zagrożenia dotyczące kobiet w ciąży

W zgłoszonym przypadku wystąpienia działania niepożądanego u ludzi (Hoyer, M.J., 2006) brak informacji odnośnie ryzyka dla kobiet w ciąży.

CVMP dokonał analizy opublikowanych danych dotyczących wpływu chlorowodoru ksylazyny na ciśnienie wewnątrzmaciczne u krów, wpływu oksytocynowego ksylazyny na macicę psów, wpływu detomidyny, romifidyny i ksylazyny na ciśnienie wewnątrzmaciczne, przepływ krwi przez macicę, czynność układu sercowo-naczyniowego i oddechowego matki i płodu u ciężarnych kóz.

Dobrze jest znany okstycyno-podobny wpływ ksylazyny na macicę. Wpływ ten jest odzwierciedlony w ChPL preparatu Sedaxylan, w postaci ostrzeżenia przed stosowaniem leku u zwierząt, zwłaszcza krów i kotów, w późnych stadiach ciąży. W ChPL preparatu Sedaxylan podano także, że nie wykazano wpływu teratogennego, ani toksycznego na płód.

Zgodnie z raportem podsumowującym MRL dla detomidyny, wpływ detomidyny u ciężarnych krów wydał się mniejszy, niż opisany dla ksylazyny, ale u koni leczonych dawką 20 µg/kg masy ciała w 4 na 10 przypadków ciąży wykazano różne nieprawidłowości o niejasnym znaczeniu. W raporcie podsumowującym MRL dla detomidyny opisano dwa badania teratologiczne po doustnym podaniu leku (u królika i szczura). W badaniu na króliku nie stwierdzono działania teratogennego, ani toksycznego wpływu na płód po podawaniu detomidyny w dawce do 2 mg/kg mc. NOEL wyniósł 0,5 mg/kg mc/dobę na podstawie wpływu toksycznego na matkę. W badaniu na szczurze NOEL wyniósł 0,1 mg/kg mc/dobę na podstawie toksycznego wpływu na płód i matkę i działanie teratogenne. Obie te dawki przewyższają NOEL ostrych działań farmakologicznych.

W ChPL preparatu Catapresin znajduje się stwierdzenie, że substancja czynna przenika przez barierę krew-łożysko. Preparat Precedex to produkt leczniczy zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do stosowania u ludzi, zawierający deksmedetomidynę, aktywny enancjomer medetodominy. Zgodnie z informacją zamieszczoną na etykiecie zatwierdzonego w Stanach Zjednoczonych preparatu Precedex, deksmedetomidyna powinna być stosowana w ciąży wyłącznie w przypadkach, kiedy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu. Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań oceny bezpieczeństwa stosowania preparatu Precedex podczas porodu. Jednakże po podskórnym podaniu deksmedetomidyny szczurom od 5. do 16. dnia ciąży, w dawkach do 200 µg/kg i dożylnym podaniu leku królikom od 6. do 18. dnia ciąży, w dawkach do 96 µg/kg, nie obserwowano wpływu teratogennego. Jednak po podskórnym podaniu dawki 200 µg/kg u szczurów obserwowano toksyczny wpływ na płód w postaci wzrostu liczby poronień poimplantacyjnych i zmniejszenia liczby żywych urodzeń. W innym badaniu rozrodczości, w którym deksmedetomidyna była podawana podskórnym ciężarnym szczurom od 16. dnia ciąży i przez cały okres karmienia piersią, obserwowano niższą masę urodzeniową po stosowaniu dawek 8 i 32 µg/kg oraz toksyczne działanie na płód i embrión w potomstwie drugiej generacji po dawce 32 µg/kg. Ponadto nie wiadomo, czy preparat Precedex jest wydzielany z mlekiem ludzkim.

Po rozpatrzeniu dostępnych danych, CVMP zgodził się ze stosownością tego środka ostrożności, zalecając co następuje:

Jeśli kobieta w ciąży podaje produkt leczniczy, powinna ona podjąć szczególne środki ostrożności zabezpieczające przed samowstrzyknięciem, z uwagi na możliwość wystąpienia skurczów macicy i podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi płodu po przypadkowej ekspozycji ogólnoustrojowej.

## 2.5 Wskazówki dla lekarzy

CVMP uznał, że proponowane wskazówki dla lekarzy obejmują najczęściej występujące działania farmakologiczne agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznych, co wynika również z raportów podsumowujących MRL, o których mowa w części 2.1.

Stwierdzono, że zgłaszano komorowe zaburzenia rytmu, prawdopodobnie po przypadkowym samowstrzyknięciu, ale nie były one zgłoszone w opublikowanym raporcie przypadku wystąpienia działania niepożądanego u ludzi (Hoyer. M.J., 2006). Twierdzenie zostało wyraźnie uznane za środek ostrożności dotyczący wszystkich agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznych, a zatem niezwiązany z jedną szczególną substancją lub produktem. Taki sposób wyrażenia tej wskazówki dla lekarzy został uznany za właściwy.

Przyjęto, że wyrażenie „toksyczność” oznacza przedawkowanie, a ponieważ to nie zawsze będzie miało miejsce, uzgodniono modyfikację.

CVMP rozpatrzył także propozycję zalecenia włączenia antidotum (atipamezolu) niezatwierdzonego do stosowania u ludzi i z uwagi na niechętnie zalecanie leczenia stosowanego wyłącznie eksperymentalnie. CVMP uznał, że zaburzenia powinny być leczone objawowo.

Po rozpatrzeniu zagadnienia CVMP wystosował następujące zalecenie:

<Nazwa substancji> jest agonistą receptorów alfa-2 adrenergicznych; jego wchłonięcie może wywołać zależne od dawki objawy kliniczne, takie jak: uspokojenie polekowe, depresja ośrodka oddechowego, bradykardia, niedociśnienie, suchość w jamie ustnej i hiperglikemia. Zgłaszano również przypadki komorowych zaburzeń rytmu.

Zaburzenia oddechowe i hemodynamiczne powinny być leczone objawowo.

## 3. Wnioski

Po rozpatrzeniu zagrożeń dla zdrowia ludzkiego, proponowanych środków ostrożności i informacji o działaniach niepożądanych u ludzi w świetle dostępnych danych, CVMP uznał, że następujące informacje powinny znaleźć odzwierciedlenie w materiałach informacyjnych produktów leczniczych w rozsądnych ramach czasowych:

1. W przypadku niezamierzonego połknięcia lub samowstrzyknięcia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i przedstawić ulotkę dołączoną do opakowania, ale NIE NALEŻY PROWADZIĆ POJAZDU, z uwagi na możliwość wystąpienia uspokojenia polekowego i zmian ciśnienia tętniczego krwi.
2. Należy unikać kontaktu skórą, oczami i śluzówką.
3. W przypadku kontaktu produktu z odsłoniętą skórą należy niezwłocznie zmyć skórę dużą ilością wody.
4. Należy zdjąć zanieczyszczone produktem ubranie, które znajduje się w bezpośrednim kontakcie ze skórą.
5. W przypadku niezamierzonego przedostania się produktu do oka należy przemyć oko dużą ilością wody. W razie wystąpienia objawów należy skontaktować się z lekarzem.
6. Jeśli kobieta w ciąży podaje produkt leczniczy, powinna ona podjąć szczególne środki ostrożności, zabezpieczające przed samowstrzyknięciem, z uwagi na możliwość wystąpienia skurczów macicy i zmniejszenia ciśnienia tętniczego płodu po przypadkowym narażeniu ogólnoustrojowym.
7. Wskazówki dla lekarzy:  
<Nazwa substancji> jest agonistą receptorów alfa2-adrenergicznych; jego wchłonięcie może wywołać zależne od dawki objawy kliniczne, takie jak: uspokojenie polekowe, depresja ośrodka oddechowego, bradykardia, niedociśnienie, suchość w jamie ustnej i hiperglikemia. Zgłaszano również komorowe zaburzenia rytmu. Zaburzenia oddechowe i hemodynamiczne powinny być leczone objawowo.

CVMP ustalił, że zalecone ogólne sformułowania środków ostrożności są końcowymi zaleceniami danymi w odpowiedzi na wniosek otrzymany z Holandii. Podsumowując, środki ostrożności powinny znaleźć odzwierciedlenie w materiałach informacyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających agonistę receptorów alfa-2 adrenergicznych.

Ponadto CVMP zaleca włączenie uzgodnionych sformułowań środków ostrożności dla agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznych do odpowiednich wytycznych w ChPL, co należy wykonać zgodnie z prawem lokalnym, obowiązującym w danym państwie.

CVMP uznał, że te zalecenia naukowe odnośnie środków ostrożności dotyczą także innych produktów do wstrzyknięć, zawierających agonistę receptorów alfa-2 adrenergicznych.

Wreszcie, po rozpatrzeniu pilności zagadnienia, CVMP uznał, że z uwagi na fakt, iż produkty zawierające agonistę receptorów alfa-2 adrenergicznych są dostępne w sprzedaży od długiego czasu, to pomimo że te nowe sformułowania są niewątpliwie potrzebne, nie ma konieczności podjęcia pilnych kroków.