

ANEXO I

**PAÍS, NOME DE FANTASIA DO MEDICAMENTO, SUBSTÂNCIA ACTIVA,
NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO,
TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ENVOLVIDO
NO PROCEDIMENTO**

País	Nome de fantasia do medicamento	Substância activa	Número da Autorização de Introdução no Mercado	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
AT	Rompun	Xilazina	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xilazina	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
AT	Domosedan	Detomidina	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAIXOS
AT	Domitor	Medetomidina	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAIXOS
BE	Rompun 2%	Cloridrato de xilazina	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruxelas, BÉLGICA
BE	Rompun Droge Stof	Cloridrato de xilazina	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruxelas, BÉLGICA
BE	Domosedan 10mg/ml	Cloridrato de detomidina	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BÉLGICA
BE	Domitor 1mg/ml	Cloridrato de medetomidina	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BÉLGICA
BE	Sedivet 10mg/ml	Cloridrato de romifidina	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelas, BÉLGICA
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidina	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Cloridrato de medetomidina	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BÉLGICA
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Cloridrato de xilazina	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAIXOS
CZ	Sedivet 1%	Cloridrato de romifidina	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALEMANHA
CZ	Domosedan inj.	Cloridrato de detomidina	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BÉLGICA
DE	Sedivet	Cloridrato de romifidina	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANHA
DE	Rompun TS	Cloridrato de xilazina	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, ALEMANHA
DE	Rompun 2%	Cloridrato de xilazina	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, ALEMANHA

País	Nome de fantasia do medicamento	Substância activa	Número da Autorização de Introdução no Mercado	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
DE	Domosedan	Cloridrato de detomidina	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ALEMANHA
DE	Domitor	Cloridrato de medetomidina	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ALEMANHA
DE	Xylazin 2%	Cloridrato de xilazina	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, ALEMANHA
DK	Sedivet Vet.	Romifidina	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANHA
DK	Rompun Vet.	Xilazina	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xilazina	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidina	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, ESPANHA
ES	Domosedan	Cloridrato de detomidina	9059 I	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPANHA
ES	Domitor	Cloridrato de medetomidina	933 ESP	Pfizer S.A., Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPANHA
FI	Rompun vet	Cloridrato de xilazina	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, ALEMANHA
FI	Domosedan	Cloridrato de detomidina	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLÂNDIA
FI	Domitor vet	Cloridrato de medetomidina	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLÂNDIA
FR	Rompun 2%	Cloridrato de xilazina	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Cloridrato de xilazina	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Cloridrato de detomidina	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Cloridrato de romifidina	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Cloridrato de medetomidina	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidina	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Xilazina	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xilazina	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	Romifidina	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., ALEMANHA

País	Nome de fantasia do medicamento	Substância activa	Número da Autorização de Introdução no Mercado	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
HU	Rompun	Xilazina	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, HUNGRIA
HU	Domosedan	Cloridrato de detomidina	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGRIA
HU	Domitor	Cloridrato de medetomidina	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGRIA
HU	Primazin 2 % injection	Xilazina	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, PAÍSES BAIXOS
IE	Sedivet	Romifidina	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, REINO UNIDO
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xilazina	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDA
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazina	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDA
IE	Domosedan Injection	Cloridrato de detomidina	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDA
IE	Domitor Injection	Cloridrato de medetomidina	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDA
IS	Domosedan, vet.	Detomidina	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLÂNDIA
IS	Chanazine 2%, vet.	Xilazina	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLÂNDIA
IS	Chanazine 10%, vet.	Xilazina	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLÂNDIA
IS	Rompun, vet.	Xilazina	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, ALEMANHA
IT	Sedivet	Romifidina	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITÁLIA
IT	Rompun	Xilazina	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milão, ITÁLIA
IT	Rompun 2%	Xilazina	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milão, ITÁLIA
IT	Domosedan	Detomidina	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidina	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	Xilazina	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAIXOS

País	Nome de fantasia do medicamento	Substância activa	Número da Autorização de Introdução no Mercado	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
LV	Domitor	Medetomidina	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAIXOS
NL	Sedivet	Romifidina	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, PAÍSES BAIXOS
NL	Xylalin	Xilazina	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAÍSES BAIXOS
NL	Rompun droog	Xilazina	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAÍSES BAIXOS
NL	Rompun	Xilazina	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAÍSES BAIXOS
NL	Xylazine 5+mg	Xilazina	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, PAÍSES BAIXOS
NL	Aescoket Plus	Xilazina, cetamina, atropina	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, PAÍSES BAIXOS
NL	Sedazine 20 Inj.	Xilazina	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206 ^a , 4321 GW Oudewater, PAÍSES BAIXOS
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xilazina	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAÍSES BAIXOS
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xilazina	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAÍSES BAIXOS
NL	Xylazine 20 Inj.	Xilazina	10080	Kepro BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, PAÍSES BAIXOS
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xilazina	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, PAÍSES BAIXOS
NL	Chanazine 2%	Xilazina	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
NL	Domosedan	Detomidina	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAIXOS
NL	Domosedan	Detomidina	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAÍSES BAIXOS
NL	Domosedan	Detomidina	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAÍSES BAIXOS
NL	Domosedan	Detomidina	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAÍSES BAIXOS

País	Nome de fantasia do medicamento	Substância activa	Número da Autorização de Introdução no Mercado	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
NL	Domosedan	Detomidina	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAÍSES BAIXOS
NL	Domosedan	Detomidina	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAÍSES BAIXOS
NL	Domitor	Medetomidina	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAÍSES BAIXOS
NL	Domitor	Medetomidina	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAÍSES BAIXOS
NO	Sedivet vet	Romifidina	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALEMANHA
NO	Rompun vet	Xilazina	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, ALEMANHA
PL	Sedivet 1%	Romifidina	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANHA
PL	Domosedan	Cloridrato de detomidina	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 0101, FINLÂNDIA
PL	Domitor	Cloridrato de medetomidina	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 0101, FINLÂNDIA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injectável para cães e gatos	Romifidina	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANÇA
PT	Domitor	Medetomidina	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidina	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2%	Xilazina	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisboa, PORTUGAL
PT	Rompun	Xilazina	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2% xylazine	Xilazina	161895/3 de 06.12.2002 (expirada)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, JA Woerden – PAÍSES BAIXOS

País	Nome de fantasia do medicamento	Substância activa	Número da Autorização de Introdução no Mercado	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
RO	Domosedan	Detomidina	221972/2 de 23.01.2004 (válida até 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BÉLGICA (Alteração IA,1 – pendente Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REINO UNIDO)
RO	Domitor	Medetomidina	221972/3 de 23.01.2004 (válida até 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BÉLGICA (Alteração IA,1 – pendente Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REINO UNIDO)
SE	Sedivet vet.	Cloridrato de romifidina	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALEMANHA
SE	Rompun vet.	Cloridrato de xilazina	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Cloridrato de detomidina	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLÂNDIA
SE	Domitor vet.	Cloridrato de medetomidina	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLÂNDIA
SK	Chanazine 2%	Xilazina	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
SL	Chanazine 2%	Xilazina	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, ESLOVÉNIA
SL	Domitor	Medetomidina	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, ESLOVÉNIA
SL	Domosedan	Detomidina	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, ESLOVÉNIA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidina	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, REINO UNIDO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Cloridrato de detomidina	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLÂNDIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Cloridrato de detomidina	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, REINO UNIDO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Cloridrato de detomidina	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, REINO UNIDO
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Cloridrato de medetomidina	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLÂNDIA

País	Nome de fantasia do medicamento	Substância activa	Número da Autorização de Introdução no Mercado	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Cloridrato de medetomidina	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, REINO UNIDO
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazina	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, REINO UNIDO
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xilazina	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ, REINO UNIDO
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xilazina	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, REINO UNIDO

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução e antecedentes

Os medicamentos indicados no Anexo I estão aprovados em vários Estado-Membros para uso por via parentérica e contêm os agonistas dos receptores adrenérgicos alfa2 romifidina, xilazina, detomidina e medetomidina.

Estes medicamentos são utilizados na sedação ou analgesia em várias espécies. Na sua maioria, estes medicamentos são apresentados como soluções injectáveis, e alguns são apresentados como pós para dissolver em água para preparação de soluções injectáveis.

A autoridade reguladora competente dos medicamentos para uso veterinário dos Países Baixos, o *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Conselho de Avaliação de Medicamentos) *Bureau Diergeneesmiddelen*, notificou a EMEA, em 21 de Agosto de 2006, nos termos do n.º 1 do artigo 78.º da Directiva 2001/82/CE, com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 2004/28/CE, da sua intenção de alterar 21 autorizações de introdução no mercado. Estas autorizações são para medicamentos veterinários que contêm um agonista dos receptores adrenérgicos alfa2 (romifidina, xilazina, detomidina, medetomidina) como substância activa e que foram aprovados para utilização por via parentérica (injectável). O objectivo das alterações era incluir um conjunto de novas medidas de precaução no que respeita à segurança do utilizador, bem como informações relativas a reacções adversas nos seres humanos, no resumo das características do medicamento, folheto informativo e rotulo.

Os dados de farmacovigilância avaliados pelas autoridades reguladoras competentes dos Países Baixos que resultaram na sua intenção de alterar as autorizações incluem uma suspeita de reacção adversa (SAR) ocorrida num ser humano, indicando efeitos cardiovasculares e sobre o sistema nervoso central durante um período de 3 dias após auto-injecção acidental de Sedivet (Referência: 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. Caso Veterinário EudraVigilance N.º Ref. NLBBD 1368).

Com base na notificação submetida pelas autoridades reguladoras competentes dos Países Baixos, as questões tidas em conta pelo Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) foram as seguintes propostas de medidas de precaução:

Medidas de precaução:

1. Em caso de ingestão ou auto-injecção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo, mas NÃO CONDUZA dado que podem ocorrer alterações na tensão arterial e sedação.
2. Evite o contacto com a pele e use luvas impermeáveis enquanto manusear o medicamento.
3. Lave a pele exposta com água abundante imediatamente após o contacto.
4. Em caso de projecção acidental do medicamento para os olhos, lave abundantemente com água doce. Caso a irritação persista, dirija-se a um médico.
5. Remova o vestuário contaminado.
6. Este medicamento não deve ser manuseado por mulheres grávidas.
7. INFORMAÇÃO PARA OS MÉDICOS: A <substância> é um agonista dos receptores adrenérgicos alfa2 cuja toxicidade pode causar efeitos clínicos que incluem sedação, depressão respiratória e coma, bradicardia e hipotensão e hiperglicemia. Foram igualmente notificadas arritmias ventriculares. Deve ser aplicado um tratamento de suporte, com terapia intensiva apropriada.

Além disso, as seguintes informações relativas a reacções adversas em seres humanos foram tidas em consideração pelo CVMP:

- Irritação, sensibilização, dermatite de contacto e efeitos sistémicos não podem ser excluídos após o contacto com a pele.

O CVMP, na sua reunião de 12-14 de Setembro de 2006, deu início a um procedimento para avaliar a questão nos termos do n.º 3 do artigo 78.º da Directiva 2001/82/CE relativamente a estes medicamentos. Em 14 de Setembro de 2006, o CVMP concordou em comunicar a informação sobre reacções adversas em seres humanos e as medidas de precaução propostas aos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado envolvidos. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado foram convidados a comentar e a justificar quaisquer contrapropostas até 16 de Outubro de 2006.

Os dados de farmacovigilância avaliados incluíram a suspeita de reacção adversa (SAR) num ser humano publicada, indicando efeitos cardiovasculares e sobre o sistema nervoso central (Hoyer, M.J., 2006). Adicionalmente, todos os dados abrangidos por propriedade industrial submetidos pelos titulares das AIM foram avaliados, em apoio dos medicamentos investigados nesses estudos. Além disso, os resultados de um inquérito europeu relativo a agonistas dos receptores adrenérgicos alfa2 foram tidos em consideração.

O CVMP teve igualmente em conta na sua avaliação científica outros dados públicos disponíveis.

Em 3 de Junho de 2008, a Comissão Europeia solicitou ao Comité que completasse o procedimento, de modo a que fossem tidas em conta todas as autorizações de introdução no mercado dos 21 medicamentos notificados em toda a UE.

Na sequência deste pedido, o CVMP, na sua reunião de 15-17 de Julho de 2008, reiniciou o procedimento de avaliação dos medicamentos indicados pelos Estados-Membros. Os titulares das autorizações de introdução no mercado foram convidados a comentar e a submeter quaisquer contrapropostas até 16 de Setembro de 2008. Não foram submetidos dados novos significativos.

Assim, em 16 de Julho de 2008, o CVMP, na sua reunião plenária de Julho de 2008, concordou em completar o procedimento nos termos do artigo 78.º da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente a todas as autorizações de introdução no mercado existentes na UE para os 21 medicamentos que contêm os agonistas dos receptores adrenérgicos alfa2 inicialmente notificados e em rever o parecer inicial anterior em conformidade.

Em 16 de Julho de 2008 foi adoptada uma lista de questões actualizada que foi enviada aos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado.

2. Discussão

As medidas de precaução propostas estão relacionadas com diferentes preocupações relativas à segurança do utilizador. São relevantes para o utilizador o efeito sedativo e hipotensor sistémico, o contacto com a pele, o contacto com os olhos e os riscos para as mulheres grávidas. A informação para os médicos indica os efeitos clínicos potenciais e o tratamento sugerido.

No procedimento de reconhecimento mútuo de um outro medicamento – Sedaxylan – que contém um agonista dos receptores adrenérgicos alfa2, foi efectuada uma avaliação da segurança para o utilizador. Esta resultou num conjunto de medidas de precaução que, na altura, foi aceite por todos os Estados-Membros envolvidos e pelo requerente.

Desta forma, o conjunto de medidas de precaução serviu de base às propostas da autoridade reguladora competente dos Países Baixos para o presente procedimento nos termos do artigo 78.º da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

De seguida, cada uma das informações sobre reacções adversas no ser humano e das medidas de precaução propostas é avaliada em separado.

2.1 Efeito sistémico sobre a sedação e a hipotensão

Apesar de se desconhecer a exposição (dose) accidental injectada exacta referente à reacção adversa notificada num ser humano (Hoyer, M.J., 2006), concluiu-se que os efeitos clínicos observados – *no dia 1 perda de consciência (com resposta a estímulos), alucinações, frequência cardíaca reduzida e tensão arterial baixa, vasoconstrição e vasodilatação; e no dia 2 sonolência, cefaleia ligeira, perda de memória e cansaço* – podem ser atribuídos ao medicamento (Sedivet). A exposição máxima foi estimada em 0,3 ml de Sedivet (3 mg de romifidina). Não foi referida exposição oral.

O CVMP teve ainda em consideração os Resumos de Avaliação publicados relativos aos Limites Máximos de Resíduos (LMR) referentes à xilazina, detomidina e romifidina. Dado que os efeitos sistémicos podem ocorrer com doses relativamente reduzidas de romifidina em seres humanos (0,2 mg/pessoa), o CVMP concluiu que os efeitos sentidos por uma pessoa que se injectou accidentalmente com um máximo de 0,3 ml de Sedivet (3 mg de romifidina) poderiam ser relacionados com a substância activa do medicamento. A xilazina induziu sedação, relaxamento muscular e analgesia após uma única dose intravenosa de 0,27 ou 0,68 mg/kg pc ou após uma única dose oral de 0,54 mg/kg pc. A medetomidina, estruturalmente relacionada com a detomidina, a uma dose intravenosa de 0,67 µg/kg pc provocou hipotensão e sedação que duraram pelo menos 8 horas, tal como referido no Resumo de Avaliação relativo aos LMR referentes à detomidina.

O CVMP considerou justificada a extrapolação das advertências propostas para outros agonistas dos receptores adrenérgicos alfa₂, dado que todas estas substâncias têm o mesmo modo de acção farmacológico e várias destas substâncias demonstraram efeitos semelhantes em seres humanos.

As medidas de precaução propostas foram consideradas relevantes e proporcionadas, visto que estão relacionadas com os efeitos clínicos que se podem esperar dependendo da quantidade injectada ou ingerida, e destacam um dos principais perigos para um médico veterinário após a auto-injecção ou ingestão de um medicamento dessa natureza, nomeadamente um efeito sedativo em combinação com a condução.

Desta forma, o CVMP estabeleceu a seguinte recomendação:

Em caso de ingestão ou auto-injecção accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo, mas NÃO CONDUZA dado que podem ocorrer alterações na tensão arterial e sedação.

2.2 Contacto com a pele

Não foi disponibilizada informação sobre exposição cutânea no âmbito da notificação de uma reacção adversa num ser humano (Hoyer, M.J., 2006).

No procedimento de reconhecimento mútuo do Sedaxylan foi efectuada uma avaliação da segurança para o utilizador. Em geral, concluiu-se que o cloridrato de xilazina é moderadamente irritante para a pele humana após exposição prolongada, apesar de não estarem disponíveis notificações sobre irritação cutânea, nem sobre a sensibilização por contacto com xilazina. Concluiu-se que os efeitos sistémicos após exposição cutânea não podiam ser excluídos. Este facto resultou na redacção proposta, a qual foi aceite por todos os Estados-Membros e pelo requerente.

Nos Resumos de Avaliação relativos aos Limites Máximos de Resíduos referentes à xilazina e romifidina, refere-se que os compostos não foram testados quanto ao seu potencial de sensibilização por contacto. O Relatório de Resumo relativo aos LMR referentes à detomidina não menciona este item. No Resumo das Características do Medicamento (RCM) de um medicamento para utilização em seres humanos, o Catapresan, que contém o agonista dos receptores adrenérgicos alfa₂ clonidina (injectável e em comprimidos), as reacções adversas dérmicas após uma exposição por via desconhecida são indicadas como exantema, urticária, prurido e perda de cabelo, com uma taxa de incidência de 1/100 – 1/10 000 nos doentes.

O CVMP tomou em consideração a informação fornecida por um titular de Autorização de Introdução no Mercado relativa às características do medicamento em relação à sensibilização e à dermatite de contacto. Estes efeitos nunca tinham sido notificados após a utilização do medicamento (detomidina). Em referência à informação sobre a hipersensibilidade de contacto à detomidina e a 10 estudos após exposição subcutânea, intramuscular ou intravenosa, o titular da Autorização de Introdução no Mercado concluiu que o risco de sensibilização e de dermatite de contacto é mínimo.

O CVMP teve ainda em conta dados abrangidos por propriedade industrial fornecidos por outro titular de Autorização de Introdução no Mercado respeitantes a três dos medicamentos.

Tendo avaliado todos os dados disponíveis, o CVMP concluiu que as medidas de precaução propostas no que respeita ao contacto com a pele parecem ser apropriadas. Na ausência de dados suficientes respeitantes a estudos sobre reacções adversas em seres humanos, o CVMP não apoiou uma recomendação respeitante à inclusão de informação sobre irritação, sensibilização, dermatite de contacto e efeitos sistémicos após contacto com a pele. Além disso, o artigo 78.º da Directiva 2001/82/CE apenas se aplica à inclusão de medidas de precaução no âmbito do presente procedimento.

A recomendação relativa à utilização de luvas quando se manuseia um medicamento desta natureza foi considerada pouco prática para o médico veterinário. No entanto, a recomendação de lavar a pele exposta imediatamente após o contacto foi considerada uma medida racional e proporcional, bem como o conselho de remover vestuário contaminado, perante a inexistência de estudos de exposição de longa duração em seres humanos.

Em conclusão, o CVMP concordou com as seguintes recomendações:

Evitar o contacto com a pele, os olhos e as mucosas.

Lave a pele exposta com água abundante imediatamente após o contacto.

Remover o vestuário contaminado que esteja em contacto directo com a pele.

2.3 Contacto com os olhos

Não foi disponibilizada informação sobre exposição ocular na notificação relativa a uma reacção adversa num ser humano (Hoyer, M.J., 2006).

O CVMP tomou em consideração os dados públicos disponíveis sobre a toxicidade sistémica após exposição ocular ao cloridrato de xilazina num ser humano: a toxicidade para a córnea da xilazina e da clonidina em combinação com cetamina no rato e a catarata aguda reversível induzida pela xilazina e por anestesia com cetamina-xilazina no rato e no ratinho.

Foi notificada absorção sistémica da xilazina num ser humano após exposição ocular por irrigação dos olhos com xilazina. As observações foram consideradas relevantes para o modo de exposição mais normal que ocorre numa situação em que o medicamento pode acidentalmente atingir os olhos, por exemplo quando uma seringa se solta da agulha.

Foi considerado difícil avaliar se os resultados dos efeitos da xilazina sobre a córnea, nos estudos com ratos e ratinhos, são relevantes para o ser humano. No entanto, os resultados foram considerados suficientes para apoiarem uma advertência contra a exposição ocular e um conselho sobre como agir em caso de exposição ocular accidental.

Tendo em consideração os dados e os comentários dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, o CVMP concordou com a seguinte recomendação:

Em caso de contacto accidental do medicamento com os olhos, lave abundantemente com água doce. Caso ocorram sintomas, dirija-se a um médico.

2.4 Riscos para mulheres grávidas

Não foi disponibilizada informação sobre os riscos para as mulheres grávidas na notificação relativa a uma reacção adversa num ser humano (Hoyer, M.J., 2006).

O CVMP tomou em consideração os dados publicados referentes aos efeitos do cloridrato de xilazina sobre a pressão intra-uterina na vaca, o efeito oxiótico da xilazina sobre o útero canino, os efeitos da detomidina, da romifidina e da xilazina sobre a pressão intra-uterina e a sedação em cavalos e os efeitos da xilazina sobre a pressão intra-uterina, a irrigação sanguínea do útero e a função cardiovascular e pulmonar materna e fetal em cabras prenhes.

Um efeito da xilazina semelhante ao da oxitocina no útero é bem conhecido. O efeito reflecte-se no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Sadaxylan, sob a forma de uma advertência contra a sua utilização em animais na fase final da gravidez, em particular em vacas e em gatas. Além disso, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Sedaxylan refere que não foram demonstrados efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

No que respeita ao Resumo de Avaliação relativo aos limites máximos de resíduos referentes à detomidina, os efeitos da detomidina sobre vacas em gestação pareceram inferiores aos descritos relativamente à xilazina. Porém, em éguas tratadas com 20 µg/kg pc, 4 entre 10 gravidezes apresentaram anomalias diversas com uma significância pouco clara. No Resumo de Avaliação relativo aos Limites Máximos de Resíduos referentes à detomidina, foram reportados dois estudos teratológicos orais (rato e coelho). No estudo em coelhos, a detomidina não demonstrou efeitos teratogénicos nem fetotóxicos até à dose de 2 mg/kg pc. O nível sem qualquer efeito observável (NOEL) foi de 0,5 mg/kg pc/dia com base na toxicidade materna. No estudo em ratos, foi determinado um NOEL de 0,1 mg/kg pc/dia com base na toxicidade fetal e materna e no efeito teratogénico. Os dois níveis de dosagem referidos são superiores ao NOEL (Nível sem efeitos adversos observáveis) para efeitos farmacológicos agudos.

No Resumo das Características do Medicamento (RCM) Catapresin refere-se que a substância activa atravessa a barreira hemato-placentária. O Precedex é um medicamento que contém dexmedetomidina, o enantiómero activo da medetomidina aprovado para utilização em seres humanos nos Estados Unidos. A informação no rótulo do pedido de novo medicamento (NDA) aprovado nos Estados Unidos foi tomada em consideração, a qual indica que a dexmedetomidina apenas deve ser utilizada durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os riscos potenciais para o feto. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. A segurança do Precedex durante o trabalho de parto e o parto não foi estudada. No entanto, não foram observados efeitos teratogénicos na sequência da administração de dexmedetomidina em doses subcutâneas até aos 200 µg/kg em ratos, entre o dia 5 e o dia 16 de gestação e de doses intravenosas até 96 µg/kg em coelhos, entre o dia 6 e o dia 18 de gestação. No entanto, a toxicidade fetal foi comprovada por um aumento de perdas pós-implantação e uma redução do número de crias vivas em ratos a uma dose subcutânea de 200 µg/kg. Num outro estudo reprodutivo, quando a dexmedetomidina foi administrada por via subcutânea a fêmeas de ratos prenhes, a partir do dia 16 de gestação e durante a amamentação, provocou uma redução do peso das crias às doses de 8 e 32 µg/kg, bem como toxicidade fetal e embriocida da segunda geração a uma dose de 32 µg/kg. Além disso, é referido que não se sabe se o Precedex é excretado no leite humano.

Na sequência da análise dos dados disponíveis, o CVMP concordou com a relevância desta medida de precaução e recomendou o seguinte:

Caso mulheres grávidas manuseiem o medicamento, devem observar precauções especiais para evitar a auto-injecção, dado que podem ocorrer contracções uterinas e a redução da pressão sanguínea fetal após exposição sistémica accidental.

2.5 Informação para os médicos

O CVMP considerou que a proposta relativa à informação para os médicos refere os efeitos farmacológicos mais frequentes dos agonistas dos receptores adrenérgicos alfa₂, conforme se poderá também concluir com base nos Resumos de Avaliação relativos aos Limites Máximos de Resíduos citados na secção 2.1.

As arritmias ventriculares são referidas como tendo sido notificadas, provavelmente após auto-injecção accidental, porém esse facto não é referido na notificação publicada relativa a uma reacção adversa num ser humano (Hoyer, M.J., 2006). A frase foi claramente considerada uma medida de precaução aplicável a todos os agonistas dos receptores adrenérgicos alfa₂ não estando, desta forma, relacionada com um medicamento ou uma substância específicos. Esta é considerada a forma apropriada de exprimir uma recomendação desta natureza aos médicos.

Considerou-se que o termo toxicidade implica uma sobredosagem e, dado que este nem sempre é o caso, foi acordada uma alteração.

O CVMP considerou ainda uma recomendação para incluir um antídoto sugerido (atipamezol) não aprovado para utilização em seres humanos e, apesar de não estar a favor da recomendação de um tratamento utilizado apenas a nível experimental, concluiu que os sintomas devem ser tratados sintomaticamente.

Depois de analisada a questão, o CVMP concluiu com a recomendação seguinte:

A <substância> é um agonista dos receptores adrenérgicos alfa2 cujos sintomas após a absorção podem envolver efeitos clínicos que incluem uma sedação dependente da dose, depressão respiratória, bradicardia, hipotensão, boca seca e hiperglicemia. Foram igualmente notificadas arritmias ventriculares.

Os sintomas respiratórios e hemodinâmicos devem ser tratados sintomaticamente.

3. Conclusões

O CVMP, tendo em consideração o risco para a saúde humana, as medidas de precaução propostas e a informação sobre reacções adversas nos seres humanos, à luz dos dados disponíveis, concluiu que a seguinte informação deve ser reflectida nas informações sobre o medicamento referentes aos medicamentos em questão num prazo razoável:

1. Em caso de ingestão ou auto-injecção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo, mas **NÃO CONDUZA** dado que podem ocorrer alterações na tensão arterial e sedação.
2. Evitar o contacto com a pele, os olhos e as mucosas.
3. Lave a pele exposta com água abundante imediatamente após o contacto.
4. Remover o vestuário contaminado que esteja em contacto directo com a pele.
5. Em caso de contacto acidental do medicamento com os olhos, lave abundantemente com água doce. Caso ocorram sintomas, dirija-se a um médico.
6. Caso mulheres grávidas manuseiem o medicamento, devem observar precauções especiais para evitar a auto-injecção, dado que podem ocorrer contracções uterinas e a redução da pressão sanguínea fetal após exposição sistémica acidental.
7. Informação para os médicos
A <substância> é um agonista **dos receptores adrenérgicos** alfa2 cujos sintomas após a absorção podem envolver efeitos clínicos que incluem uma sedação dependente da dose, depressão respiratória, bradicardia, hipotensão, boca seca e hiperglicemia. Foram igualmente notificadas arritmias ventriculares. Os sintomas respiratórios e hemodinâmicos devem ser tratados sintomaticamente.

O CVMP concluiu que as declarações gerais recomendadas relativas às medidas de precaução são as recomendações finais dadas em resposta à notificação recebida dos Países Baixos. Em conclusão, as medidas de precaução devem reflectir-se nas informações sobre o medicamento referentes aos medicamentos veterinários em questão que contêm agonistas dos receptores adrenérgicos alfa2.

Além disso, o CVMP recomenda a inclusão das declarações acordadas sobre medidas de precaução relativas a agonistas dos receptores adrenérgicos alfa2 nas linhas directrizes sobre o Resumo das Características do Medicamento, a implementar de acordo com o quadro regulamentar nacional.

O CVMP concluiu que estas recomendações científicas relativas a medidas de precaução se aplicam também a outros medicamentos injectáveis que contenham agonistas dos receptores adrenérgicos alfa2.

Por fim, tendo avaliado a urgência desta questão, o CVMP concluiu que, dado que os medicamentos que contêm agonistas dos receptores adrenérgicos alfa2 já se encontram no mercado desde há longa data, apesar de estas novas declarações serem claramente necessárias, medidas com carácter urgente para a sua implementação não foram consideradas proporcionais.