

ANEXA I

**ȚARA, DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI, SUBSTANȚA ACTIVĂ
NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ,
TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ VIZAT DE
PROCEDURĂ**

Țara	Denumirea inventată a produsului	Substanța activă	Numărul autorizației de introducere pe piață	Titularul autorizației de introducere pe piață
AT	Rompun	Xilazină	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xilazină	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
AT	Domosedan	Detomidină	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, OLANDA
AT	Domitor	Medetomidină	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, OLANDA
BE	Rompun 2%	Hidroclorit de xilazină	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruxelles, BELGIA
BE	Rompun Droge Stof	Hidroclorit de xilazină	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bruxelles, BELGIA
BE	Domosedan 10mg/ml	Hidroclorit de detomidină	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIA
BE	Domitor 1mg/ml	Hidroclorit de medetomidină	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIA
BE	Sedivet 10mg/ml	Hidroclorit de romifidină	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIA
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidină	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Hidroclorit de medetomidină	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIA
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Hidroclorit de xilazină	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, OLANDA
CZ	Sedivet 1%	Hidroclorit de romifidină	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANIA
CZ	Domosedan inj.	Hidroclorit de detomidină	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIA
DE	Sedivet	Hidroclorit de romifidină	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
DE	Rompun TS	Hidroclorit de xilazină	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANIA
DE	Rompun 2%	Hidroclorit de xilazină	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANIA
DE	Domosedan	Hidroclorit de detomidină	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANIA

Țara	Denumirea inventată a produsului	Substanța activă	Numărul autorizației de introducere pe piață	Titularul autorizației de introducere pe piață
DE	Domitor	Hidroclorit de medetomidină	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANIA
DE	Xylazin 2%	Hidroclorit de xilazină	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, GERMANIA
DK	Sedivet Vet.	Romifidină	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
DK	Rompun Vet.	Xilazină	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xilazină	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidină	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n. 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, SPANIA
ES	Domosedan	Hidroclorit de detomidină	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIA
ES	Domitor	Hidroclorit de medetomidină	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIA
FI	Rompun vet	Hidroclorit de xilazină	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANIA
FI	Domosedan	Hidroclorit de detomidină	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLANDA
FI	Domitor vet	Hidroclorit de medetomidină	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLANDA
FR	Rompun 2%	Clorhidrat de xilazină	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Clorhidrat de xilazină	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Clorhidrat de detomidină	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Clorhidrat de romifidină	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANȚA
FR	Domitor	Clorhidrat de medetomidină	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidină	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Xilazină	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xilazină	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNDET
GR	Sedivet	Romifidină	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., GERMANIA
HU	Rompun	Xilazină	411/1991.	Bayer Hungária Ltd. 1123 Budapest Alkotás u. 50, UNGARIA
HU	Domosedan	Hidroclorit de detomidină	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd, 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGARIA

Țara	Denumirea inventată a produsului	Substanța activă	Numărul autorizației de introducere pe piață	Titularul autorizației de introducere pe piață
HU	Domitor	Hydrochloride of medetomidine	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGARY
HU	Primazin 2 % injection	Xilazine	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, HOLLAND
IE	Sedivet	Romifidine	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, GREAT BRITAIN
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xilazine	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRELAND
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazine	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRELAND
IE	Domosedan Injection	Hydrochloride of detomidine	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRELAND
IE	Domitor Injection	Hydrochloride of medetomidine	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRELAND
IS	Domosedan, vet.	Detomidine	890003	Orion Corporation Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLAND
IS	Chanazine 2%, vet.	Xilazine	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhalsi 13, 110 Reykjavik, ISLAND
IS	Chanazine 10%, vet.	Xilazine	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhalsi 13, 110 Reykjavik, ISLAND
IS	Rompun, vet.	Xilazine	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANY
IT	Sedivet	Romifidine	102196	Boehringer Ingelheim Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALY
IT	Rompum	Xilazine	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALY
IT	Rompum 2%	Xilazine	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALY
IT	Domosedan	Detomidine	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidine	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	Xilazine	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLLAND
LV	Domitor	Medetomidine	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLLAND
NL	Sedivet	Romifidine	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, HOLLAND

Țara	Denumirea inventată a produsului	Substanța activă	Numărul autorizației de introducere pe piață	Titularul autorizației de introducere pe piață
NL	Xylalin	Xilazină	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, OLANDA
NL	Rompun droog	Xilazină	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, OLANDA
NL	Rompun	Xilazină	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, OLANDA
NL	Xylazine 5'+mg	Xilazină	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, OLANDA
NL	Aescoket Plus	Xilazină, Ketamină, Atropină	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, OLANDA
NL	Sedazine 20 Inj.	Xilazină	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, OLANDA
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xilazină	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, OLANDA
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xilazină	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, OLANDA
NL	Xylazine 20 Inj.	Xilazină	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, OLANDA
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xilazină	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, OLANDA
NL	Chanazine 2%	Xilazină	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
NL	Domosedan	Detomidină	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, OLANDA
NL	Domosedan	Detomidină	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, OLANDA
NL	Domosedan	Detomidină	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, OLANDA
NL	Domosedan	Detomidină	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, OLANDA
NL	Domosedan	Detomidină	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, OLANDA
NL	Domosedan	Detomidină	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, OLANDA
NL	Domitor	Medetomidină	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, OLANDA

Țara	Denumirea inventată a produsului	Substanța activă	Numărul autorizației de introducere pe piață	Titularul autorizației de introducere pe piață
NL	Domitor	Medetomidină	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, OLANDA
NO	Sedivet vet	Romifidină	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANIA
NO	Rompun vet	Xilazină	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, GERMANIA
PL	Sedivet 1%	Romifidină	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
PL	Domosedan	Hidroclorit de detomidină	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDA
PL	Domitor	Hidroclorit de medetomidină	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidină	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANȚA
PT	Domitor	Medetomidină	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALIA
PT	Domosedan	Detomidină	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALIA
PT	Chanazine 2%	Xilazină	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisabona, PORTUGALIA
PT	Rompun	Xilazină	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGALIA
RO	Xylazine 2% xylazine	Xilazină	161895/3 din 06.12.2002 (expirat)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, JA Woerden, OLANDA
RO	Domosedan	Detomidină	221972/2 din 23.01.2004 (valabil până la 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, Belgia (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REGATELE UNITE)
RO	Domitor	Medetomidină	221972/3 din 23.01.2004 (valabil până la 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, BELGIA (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ REGATELE UNITE)

Țara	Denumirea inventată a produsului	Substanța activă	Numărul autorizației de introducere pe piață	Titularul autorizației de introducere pe piață
SE	Sedivet vet.	Hidroclorid de romifidină	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANIA
SE	Rompun vet.	Hidroclorid de xilazină	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Hidroclorid de detomidină	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDA
SE	Domitor vet.	Hidroclorid de medetomidină	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLANDA
SK	Chanazine 2%	Xilazină	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDA
SL	Chanazine 2%	Xilazină	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domitor	Medetomidină	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domosedan	Detomidină	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidină	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, SLOVENIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Hidroclorid de detomidină	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Hidroclorid de detomidină	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, SLOVENIA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Hidroclorid de detomidină	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, MAREA BRITANIE
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Hidroclorid de medetomidină	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDA
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Hidroclorid de medetomidină	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, MAREA BRITANIE
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xilazină	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, MAREA BRITANIE
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xilazină	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, MAREA BRITANIE
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xilazină	00010/4093	Bayer plc Animal Health, Division Bayer, House Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, MAREA BRITANIE

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

1. Introducere și context

Produsele enumerate în anexa I sunt aprobate în diferite state membre pentru administrare pe cale parenterală și conțin agonistii receptorilor adrenergici alfa 2 romifidină, xilazină, detomidină, medetomidină.

Aceste produse sunt utilizate pentru sedarea sau analgezia diferitelor specii. Majoritatea acestor produse se prezintă sub formă de soluții injectabile și unele se prezintă sub formă de pulberi care se dizolvă în apă, pentru soluții injectabile.

Autoritatea de reglementare competentă pentru produsele medicamentoase de uz veterinar a *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Consiliul de evaluare a medicamentelor) *Bureau Diergeneesmiddelen* din Olanda, a înștiințat EMEA la 21 august 2006, în conformitate cu articolul 78 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, amendat de Directiva 2004/28/CE, cu privire la intenția de a modifica 21 de autorizații de introducere pe piață. Aceste autorizații sunt pentru produsele medicamentoase veterinare care conțin un agonist al receptorului adrenergic alfa 2 (romifidină, xilazină, detomidină sau medetomidină) ca substanță activă și aprobate pentru a fi administrate pe cale parenterală (injectabilă). Obiectivul modificărilor a fost adăugarea unor noi măsuri de precauție cu privire la siguranța utilizatorului și de informații legate de reacțiile adverse umane, în literatura de specialitate referitoare la produs.

Datele de farmacovigilență evaluate de autoritatea olandeză de reglementare în domeniu, care au determinat modificarea autorizațiilor, se referă la reacțiile adverse publicate presupuse la o ființă umană, raportând efecte cardiovasculare și la nivelul sistemului nervos central, pe o perioadă de 3 zile, după autoinjectarea accidentală de Sedivet (Referință: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alleedaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskunde praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidente zelfinjectie*. Tijdsch.for Diergeneeskunde deel 131 Maart atlevring 6 2006. EudraVigilance Veterinary Case Ref No NLBBD 1368).

Pe baza notificării transmise de către autoritatea olandeză de reglementare în domeniu, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz veterinar a discutat următoarele măsuri de precauție propuse:

Măsuri de precauție:

1. În caz de ingestie sau autoinjectare accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului dar NU CONDUCEȚI VEHICULE deoarece pot să apară sedare și modificări ale tensiunii arteriale.
2. Evitați contactul cu pielea și purtați mănuși impermeabile atunci când manipulați produsul
3. Spălați pielea expusă cu cantități mari de apă, imediat după expunere.
4. În cazul în care produsul atinge în mod accidental ochiul, clătiți cu apă curată din abundență. Dacă iritația persistă, solicitați sfatul medicului.
5. Îndepărtați hainele contaminate.
6. Femeile gravide nu trebuie să manipuleze produsul.
7. SFATURI PENTRU MEDICI: <Substanța> este un agonist al receptorului adrenergic alfa 2 a cărui toxicitate poate determina efecte clinice printre care sedare, depresie respiratorie și comă, bradicardie și hipotensiune și hiperglicemie. De asemenea, s-au raportat și aritmii ventriculare. Tratamentul trebuie susținut cu măsuri adecvate de terapie intensivă.

În plus, următoarele informații privind reacțiile adverse umane au fost analizate de către CVMP:

- Iritația, sensibilitatea, dermatita de contact și efectele sistemice nu pot fi excluse după contactul cu pielea.

În timpul întâlnirii sale din 12-14 septembrie 2006, CVMP a inițiat o procedură pentru evaluarea acestei probleme în temeiul articolului 78 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE privind aceste produse. La 14 septembrie 2006, CVMP a hotărât să comunice măsurile de precauție propuse și informațiile privind reacțiile adverse umane deținătorilor autorizațiilor de introducere pe piață interesați. Deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost invitați să comenteze și să justifice orice contrapropunere până la 16 octombrie 2006.

Datele de farmacovigilență evaluate au inclus reacțiile adverse publicate presupuse la o ființă umană, raportând efecte cardiovasculare și asupra sistemului nervos central (Hoyer, M.J., 2006). În plus, orice date protejate de drepturi de proprietate intelectuală înaintate de către deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost evaluate pentru a susține produsele investigate în acele studii. Mai mult, s-au luat în considerare rezultatele unui studiu european pentru agoniștii receptorilor adrenergici alfa 2.

De asemenea, CVMP a mai luat în considerare și alte date disponibile public pentru evaluarea științifică.

La 3 iunie 2008, Comisia Europeană a solicitat Comitetului să finalizeze procedura de evaluare a tuturor autorizațiilor de introducere pe piață a celor 21 de produse notificate, pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

După această solicitare, în timpul întâlnirii sale din 15-17 iulie 2008, CVMP a reluat procedura pentru a evalua produsele indicate de statele membre. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au fost invitați să comenteze și să depună orice contrapropunere până la 16 septembrie 2008. Nu s-a depus nicio informație esențială nouă.

Prin urmare, în timpul ședinței plenare din iulie 2008, CVMP a fost de acord la 16 iulie 2008 să finalizeze procedura în temeiul articolului 78 din Directiva 2001/82/CE, conform amendamentului, pentru toate autorizațiile de introducere pe piață din Uniunea Europeană pentru cele 21 de produse care conțin agoniști ai receptorilor adrenergici alfa 2, notificate inițial, și să revizuiască în consecință avizul inițial.

O listă de întrebări revizuită înaintată titularilor autorizațiilor de introducere pe piață interesați a fost adoptată la 16 iulie 2008.

2. Discuții

Măsurile de precauție propuse se referă la diferite motive de îngrijorare legate de siguranța utilizatorului. De interes pentru utilizator sunt efectul sedativ sistemic și hipotensiv, contactul cu pielea, contactul cu ochii și riscurile pentru femeile gravide. Sfaturile pentru medici specifică efectele clinice potențiale și sugerează tratamentul.

În cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă cu privire la alt produs - Sedaxylan – care conține un agonist al receptorului adrenergic alfa 2, s-a efectuat o evaluare a siguranței utilizatorului. Aceasta a avut ca rezultat un set de măsuri de precauție, care au fost consimțite de către toate statele membre interesate și de solicitantul din momentul respectiv.

Setul de măsuri de precauție au servit apoi drept bază pentru propunerile formulate de autoritatea olandeză de reglementare în domeniu pentru această procedură în temeiul articolului 78 din Directiva 2001/82/CE, conform amendamentului.

În cele ce urmează, fiecare din măsurile de precauție propuse și din informațiile despre reacțiile adverse umane este evaluată separat.

2.1 Efectul sistemic asupra sedării și hipotensiunii

Deși expunerea (doza) exactă la care apar reacțiile adverse umane raportate (Hoyer, M.J., 2006) după injectarea accidentală era necunoscută, s-a concluzionat că efectele clinice observate – *în ziua 1 acestea fiind pierderea cunoștinței (reversibilă), halucinații, frecvență cardiacă scăzută și tensiune arterială scăzută, vasoconstricție și vasodilatație; și în ziua 2, somnolență, durere de cap ușoară, pierderea memoriei și oboseală* – pot fi atribuite produsului (Sedivet). Expunerea maximă a fost estimată la 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidină). Expunerea orală nu a fost raportată.

CVMP a analizat în continuare Rapoartele rezumatului cu privire la limita maximă de reziduuri pentru xilazină, detomidină și romifidină. Deoarece efectele sistemice pot apărea la oameni la doze destul de mici de romifidină (0,2 mg/persoană), CVMP a concluzionat că efectele manifestate la o persoană careia i s-a injectat, în mod accidental, un maxim de 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidină) pot fi legate de substanța activă a produsului. Xilazina a determinat sedare, relaxare musculară și analgezie după o singură doză intravenoasă de 0,27 sau 0,68 mg/kg corp sau după o singură doză orală de 0,54 mg/kg greutate corporală. Medetomidina, înrudită structural cu detomidina, la o doză intravenoasă de 0,67 μg/kg corp a determinat hipotensiune și sedare care a durat cel puțin 8 ore, după cum s-a raportat în Raportul rezumatului cu privire la limita maximă de reziduuri pentru detomidină.

CVMP a considerat justificată extrapolarea atenționărilor propuse către alți agoniști ai receptorului adrenergic alfa 2, deoarece toate aceste substanțe au același mod farmacologic de acțiune și deoarece câteva dintre aceste substanțe au prezentat efecte similare la oameni.

Măsurile de precauție propuse au fost considerate relevante și rezonabile, deoarece sunt relaționate cu efectele clinice, care pot fi așteptate în funcție de cantitatea injectată sau ingerată și pentru că evidențiază unul din pericolele principale pentru un specialist veterinar după autoinjectarea sau ingestia unui asemenea produs, cum ar fi efectul sedativ în combinație cu conducerea vehiculelor.

Prin urmare, CVMP a concluzionat asupra următoarei recomandări:

În caz de ingestie sau autoinjectare accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului dar **NU CONDUCEȚI VEHICULE** deoarece pot să apară sedarea și modificări ale tensiunii arteriale.

2.2 Contactul cu pielea

Nicio informație despre expunerea cutanată nu a fost disponibilă în reacțiile adverse umane raportate (Hoyer, M.J., 2006).

În procedura de recunoaștere reciprocă cu privire la Sedaxylan, s-a efectuat o evaluare a siguranței utilizatorului. În general, s-a concluzionat că hidrocloritul de xilazină este un iritant moderat al pielii umane după o expunere prelungită, deși nu au fost disponibile rapoarte despre iritația pielii și nu au existat rapoarte despre sensibilizarea determinată de xilazină. S-a concluzionat că efectele sistemice după expunerea dermică nu pot fi excluse. Aceasta a avut ca rezultat formularea propusă, care a fost agreată de către toate statele membre interesate și de către solicitant.

În Rapoartele rezumatului cu privire la limita maximă de reziduuri pentru xilazină și romifidină, s-a enunțat faptul că substanțele componente nu au fost testate pentru potențialul sensibilizant asupra pielii. Raportul rezumatului privind limita maximă de reziduuri pentru detomidină nu menționează acest lucru. În rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsele medicamentoase de uz uman, Catapresan, care conține agonistul receptorului adrenergic alfa 2, clonidina (injectabilă și comprimate), reacțiile adverse dermice apărute după o cale necunoscută de expunere sunt enumerate ca fiind iritația pielii, urticarie, prurit și căderea părului, cu o rată a incidenței de 1/100 – 1/10000 de pacienți.

CVMP a analizat informațiile furnizate de un titular al autorizației de introducere pe piață cu privire la caracteristicile produsului în legătură cu sensibilizarea și cu dermatita de contact. Astfel de efecte nu au fost niciodată raportate după utilizarea produsului (detomidină). Cu privire la informațiile despre hipersensibilitatea de contact la detomidină și la 10 studii după expunerea subcutanată, intramusculară sau intravenoasă, titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că riscul sensibilizării și al dermatitei de contact este minim.

CVMP a analizat în continuare datele protejate de drepturi de proprietate intelectuală furnizate de către un alt titular al autorizației de introducere pe piață cu privire la trei dintre produse.

După ce a luat în considerare toate datele disponibile, CVMP a concluzionat că măsurile de precauție propuse cu privire la contactul cu pielea par a fi adecvate. În absența unor date suficiente cu privire la studiile despre reacțiile adverse umane, CVMP nu a susținut o recomandare cu privire la adăugarea de informații despre iritație, sensibilizare, dermatita de contact și efectele sistemice după contactul cu pielea. În plus, articolul 78 din Directiva 2001/82/CE se referă doar la adăugarea măsurilor de precauție în această procedură.

Recomandarea de a purta mănuși atunci când se manipulează un astfel de produs a fost considerată impracticabilă pentru un veterinar. Recomandarea de a se spăla pielea expusă imediat a fost, totuși, considerată a fi o măsură rațională și proporționată, așa cum a fost și recomandarea de a se îndepărta hainele contaminate în absența unor studii privind expunerea pe termen lung la oameni.

În concluzie, CVMP a fost de acord cu următoarele recomandări:

A se evita contactul cu pielea, ochii sau mucoasele.

Spălați pielea expusă cu apă din abundență, imediat după expunere.

Îndepărtați hainele contaminate care intră în contact direct cu pielea.

2.3 Contactul cu ochii

Nicio informație despre expunerea oculară nu a fost disponibilă în reacțiile adverse umane raportate (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP a analizat datele disponibile public despre toxicitatea sistemică după expunerea oculară la hidrocioritul de xilazină la om; toxicitatea corneană a xilazinei și clonidinei, în combinație cu ketamina, la șobolan; și cataracta acută reversibilă indusă de xilazină și de anestezia cu ketamină-xilazină la șobolani și șoareci.

Absorbția sistemică a xilazinei a fost raportată la un om după expunerea oculară prin irigarea ochilor cu xilazină. Aceste constatări au fost considerate relevante pentru expunerea normală care poate apărea într-o situație în care medicamentul ar putea să stropescă accidental ochii, de exemplu atunci când o seringă se detașează de ac.

A fost considerat dificil de evaluat dacă rezultatele efectelor corneene ale xilazinei din studiile care folosesc șoareci și șobolani sunt relevante pentru oameni. Constatările au fost considerate însă a fi suficiente pentru a susține o atenționare împotriva expunerii oculare și o recomandare cu privire la modul de acțiune în caz de expunere oculară accidentală.

Luând în considerare datele și comentariile titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, CVMP a fost de acord cu următoarele recomandări:

În caz de contact accidental al produsului cu ochii, clătiți cu apă curată din abundență. Dacă apar alte simptome, solicitați sfatul unui medic.

2.4 Riscuri la femeile gravide

Nicio informație despre riscurile la femeile gravide nu a fost disponibilă în reacțiile adverse umane raportate (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP a analizat datele publicate despre efectele hidrocloritului de xilazină asupra presiunii intrauterine la vacă, efectul oclotic al xilazinei pe uterul canin, efectele detomidinei, romifidinei și xilazinei asupra presiunii intrauterine și pe sedare la cai și efectele xilazinei asupra presiunii intrauterine, fluxului sanguin uterin, funcției cardiovasculare și pulmonare la mamă și făt la caprele gestante.

Efectul similar al xilezinei cu cel al oxitocinei pe uter este bine cunoscut. Efectul este reflectat în rezumatul caracteristicilor produsului pentru Sedaxylan, ca o atenționare împotriva utilizării la animalele gestante avansat, în special la vaci și pisici. În plus, rezumatul caracteristicilor produsului pentru Sedaxylan afirmă că nu s-a prezentat niciun efect teratogenic sau fetotoxic.

Cu privire la Raportul rezumatului cu privire la limita maximă de reziduuri pentru detomidină, efectele acesteia la vacile gestante au părut a fi mai puține decât cele descrise pentru xilazină, dar la caii tratați cu 20 µg/kg greutate corporală, 4 sarcini din 10 au prezentat diverse anomalități cu semnificație neclară. În Raportul rezumatului cu privire la limita maximă de reziduuri pentru detomidină, două studii orale teratologice au fost studiate (șobolan și iepure). În studiul pe iepure, detomidina a fost non-teratogenă și non-fetotoxică până la 2 mg/kg greutate corporală. NOEL a fost de 0,5 mg/kg greutate corporală/zi bazat pe toxicitatea maternă. În studiul pe șobolan, un NOEL de 0,1 mg/kg greutate corporală/zi a fost bazat pe toxicitatea fetală și maternă și pe teratogenitate. Ambele doze sunt peste NOEL pentru efectele farmacologice acute.

În rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul medicamentos, Catapresin, se enunță faptul că substanța activă traversează bariera placentară. Precedex este un produs care conține dexmedetomidină, enantiomerul activ al medetomidinei, care este aprobat pentru uz uman în Statele Unite. Informațiile despre Cererea de autorizare pentru medicamente noi aprobată în Statele Unite pentru Precedex au fost considerate, precizându-se că dexmedetomidina trebuie utilizată în timpul sarcinii doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului. Nu există niciun studiu adecvat și bine controlat pentru femeile gravide. Siguranța Precedex în timpul travaliului și nașterii nu au fost studiate. Efectele teratogene nu au fost totuși observate după administrarea de dexmedetomidină în doze subcutanate până la 200 µg/kg la șobolani din ziua 5 până în ziua 16 de gestație și în doze intravenoase până la 96 µg/kg la iepuri din ziua 6 până în ziua 18 de gestație. Totuși, toxicitatea fetală, evidențiată prin pierderi crescute după implantare și număr scăzut de pui vii, a fost observată la șobolani la doze subcutanate de 200 µg/kg. Într-un alt studiu privind reproducerea, în urma administrării de dexmedetomidină subcutanat la șobolani gestanți din ziua 16 de gestație și în timpul alăptării, aceasta a determinat greutatea scăzută ale puilor la 8 și 32 µg/kg precum și toxicitate fetală și a embrionului la a doua generație de progenituri la doza de 32 µg/kg. Mai mult, este enunțat faptul că nu se cunoaște dacă Precedex se excretă în laptele uman.

După considerarea ulterioară a datelor disponibile, CVMP a fost de acord asupra relevanței acestei măsuri de precauție, recomandând următoarele:

Dacă femeile gravide manipulează produsul, se recomandă prudență pentru a nu se auto-injecta deoarece, după expunerea sistemică accidentală pot apărea contracții uterine și tensiune arterială fetală scăzută.

2.5 Sfaturi pentru medici

CVMP a decis ca recomandările propuse medicilor să enumere cele mai frecvente efecte farmacologice ale agonștilor receptorilor adrenergici alfa 2, care pot fi extrase de asemenea din Rapoartele rezumatului cu privire la limita maximă de reziduuri menționate sub secțiunea 2.1.

Aritmiile ventriculare sunt menționate ca fiind raportate, probabil după autoinjectarea accidentală, dar acest lucru nu a fost enunțat în raportul publicat despre reacțiile adverse la oameni (Hoyer, M.J., 2006). Enunțul a fost în mod cert considerat ca o măsură de precauție aplicabilă tuturor agonștilor receptorilor adrenergici alfa 2 și astfel nelegat de un anumit produs sau substanță. Acesta este considerat a fi modul adecvat de exprimare a unei astfel de recomandări pentru medici.

S-a considerat că termenul de toxicitate sugerează o supradoză și deoarece aceasta nu este întotdeauna situația, s-a căzut de acord asupra acestei modificări.

CVMP a analizat în continuare o recomandare de a include un antidot sugerat (atipamezol) care nu este aprobat pentru uzul uman și, nefiind de acord cu recomandarea unui tratament utilizat doar experimental, a concluzionat că simptomele trebuie tratate simptomatice.

După evaluarea problemei, CVMP a concluzionat asupra următoarelor recomandări:

<Substanța> este un agonist al receptorului adrenergic alfa 2, simptomele după absorbție pot implica efecte clinice care includ sedare dependentă de doză, deprimare respiratorie, bradicardie, hipotensiune, xerostomie și hiperglicemie. De asemenea, s-au raportat și aritmii ventriculare.

Simptomele respiratorii și hemodinamice trebuie tratate simptomatice.

3. Concluzii

CVMP, după ce a luat în considerare riscul asupra sănătății umane, măsurile de precauție propuse și informațiile despre reacțiile adverse umane pe baza datelor disponibile, a concluzionat că următoarele informații trebuie reflectate în literatura produselor implicate, în timp rezonabil:

1. În caz de ingestie sau autoinjectare accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului, dar **NU CONDUCEȚI VEHICULE** deoarece pot să apară sedarea și modificări ale tensiunii arteriale.
2. A se evita contactul cu pielea, ochii sau mucoasele.
3. Spălați pielea expusă cu apă din abundență, imediat după expunere.
4. Îndepărtați hainele contaminate care intră în contact direct cu pielea.
5. În caz de contact accidental al produsului cu ochii, clătiți cu apă curată din abundență. Dacă apar simptome, solicitați sfatul unui medic.
6. Dacă femeile gravide manipulează produsul, se recomandă prudență pentru a nu se auto-injecta deoarece, după expunerea sistemică accidentală pot apărea contracții uterine și tensiune arterială fetală scăzută.
7. Sfaturi pentru medici:
<Substanța> este un agonist al receptorului adrenergic alfa 2, simptomele după absorbție pot implica efecte clinice care includ sedare dependentă de doză, deprimare respiratorie, bradicardie, hipotensiune, xerostomie și hiperglicemie. De asemenea, s-au raportat și aritmii ventriculare. Simptomele respiratorii și hemodinamice trebuie tratate simptomatice.

CVMP a concluzionat că declarațiile generale recomandate cu privire la măsurile de precauție sunt recomandările finale oferite ca răspuns la notificarea primită din partea Olandei. În concluzie, măsurile de precauție trebuie reflectate în literatura produselor medicamentoase de uz veterinar implicate, care conțin agoniști ai receptorilor adrenergici alfa 2.

Mai mult, CVMP recomandă includerea declarațiilor consimțite asupra măsurilor de precauție pentru agoniștii receptorilor adrenergici alfa 2 în ghidul relevant al rezumatului caracteristicilor produsului, pentru a fi implementat în conformitate cu cadrul național de reglementare.

CVMP a concluzionat că aceste recomandări științifice care privesc măsurile de precauție se aplică de asemenea și altor produse injectabile care conțin agoniști ai receptorilor adrenergici alfa 2.

În final, după ce a luat în considerare urgența problemei, CVMP a considerat că, deoarece produsele care conțin agoniști ai receptorilor adrenergici alfa 2 se găsesc de mult timp pe piață, deși aceste noi declarații sunt în mod cert necesare, măsurile urgente nu au fost considerate a fi rezonabile.