

PRÍLOHA I

**KRAJINA, VYMYSLLENÝ NÁZOV LIEKU , ÚČINNÁ LÁTKA
ČÍSLO POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH,
DRŽITEĽ POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZÚČASTNENÝ NA POSTUPE**

Krajina	Vymyslený názov lieku	Účinná látka	Číslo povolenia na uvedenie na trh	Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh
AT	Rompun	xylazín	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	xylazín	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ÍRSKO
AT	Domosedan	detomidín	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLANDSKO
AT	Domitor	medetomidín	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLANDSKO
BE	Rompun 2%	xylazín hydrochlorid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brusel, BELGICKO
BE	Rompun Droge Stof	xylazín hydrochlorid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brusel, BELGICKO
BE	Domosedan 10mg/ml	detomidín hydrochlorid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGICKO
BE	Domitor 1mg/ml	medetomidín hydrochlorid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGICKO
BE	Sedivet 10mg/ml	romifidín hydrochlorid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Brusel, BELGICKO
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	romifidín	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	medetomidín hydrochlorid	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGICKO
CZ	Xylazine 2% Alfasan	xylazín hydrochlorid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, HOLANDSKO
CZ	Sedivet 1%	romifidín hydrochlorid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NEMECKO
CZ	Domosedan inj.	detomidín hydrochlorid	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGICKO
DE	Sedivet	romifidín hydrochlorid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NEMECKO
DE	Rompun TS	xylazín hydrochlorid	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NEMECKO
DE	Rompun 2%	xylazín hydrochlorid	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NEMECKO
DE	Domosedan	detomidín hydrochlorid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NEMECKO

Krajina	Vymyslený názov lieku	Účinná látka	Číslo povolenia na uvedenie na trh	Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh
DE	Domitor	medetomidín hydrochlorid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NEMECKO
DE	Xylazin 2%	xylazín hydrochlorid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, NEMECKO
DK	Sedivet Vet.	romifidín	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NEMECKO
DK	Rompun Vet.	xylazín	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	xylazín	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	romifidín	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A. Prat de la Riva s/n. 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, ŠPANIELSKO
ES	Domosedan	detomidín hydrochlorid	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas, (Madrid), ŠPANIELSKO
ES	Domitor	medetomidín hydrochlorid	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas, (Madrid), ŠPANIELSKO
FI	Rompun vet	xylazín hydrochlorid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, NEMECKO
FI	Domosedan	detomidín hydrochlorid	8546	Orion oyj P.O. Box 65 02201 Espoo, FÍNSKO
FI	Domitor vet	medetomidín hydrochlorid	9501	Orion oyj P.O. Box 65 02201 Espoo, FÍNSKO
FR	Rompun 2%	xylazín hydrochlorid	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	xylazín hydrochlorid	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	detomidín hydrochlorid	10076	PFIZER
FR	Sedivet	romifidín hydrochlorid	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	medetomidín hydrochlorid	10718	PFIZER
GR	Domitor	medetomidín	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	xylazín	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	xylazín	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	romifidín	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., NEMECKO
HU	Rompun	xylazín	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapešť, Alkotás u. 50, MAĎARSKO
HU	Domosedan	detomidín hydrochlorid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapešť, Alkotás u. 53, MAĎARSKO
HU	Domitor	medetomidín hydrochlorid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapešť, Alkotás u. 53, MAĎARSKO

Krajina	Vymyslený názov lieku	Účinná látka	Číslo povolenia na uvedenie na trh	Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh
HU	Primazin 2 % injection	xylazín	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, HOLANDSKO
IE	Sedivet	romifidín	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, VELIKA BRITANIJA
IE	Chanazine 2% Solution for injection	xylazín	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ÍRSKO
IE	Chanazine 10% Solution for injection	xylazín	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, ÍRSKO
IE	Domosedan Injection	detomidín hydrochlorid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ÍRSKO
IE	Domitor Injection	medetomidín hydrochlorid	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, ÍRSKO
IS	Domosedan, vet.	detomidín	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FÍNSKO
IS	Chanazine 2%, vet.	xylazín	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
IS	Chanazine 10%, vet.	xylazín	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
IS	Rompun, vet.	xylazín	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NEMECKO
IT	Sedivet	romifidín	102196	Boehringer Ingelheim Località Prulli 103/c, 50066 Regello, TALIANSKO
IT	Rompum	xylazín	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Miláno, TALIANSKO
IT	Rompum 2%	xylazín	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Miláno, TALIANSKO
IT	Domosedan	detomidín	100102	Orion
IT	Domitor	medetomidín	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazine 2%	xylazín	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLANDSKO
LV	Domitor	medetomidín	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, HOLANDSKO
NL	Sedivet	romifidín	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, HOLANDSKO
NL	Xylalin	xylazín	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, HOLANDSKO

Krajina	Vymyslený názov lieku	Účinná látka	Číslo povolenia na uvedenie na trh	Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh
NL	Rompun droog	xylazín	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLANDSKO
NL	Rompun	xylazín	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLANDSKO
NL	Xylazine 5+mg	xylazín	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, HOLANDSKO
NL	Aescoket Plus	xylazín, ketamín, atropín	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, HOLANDSKO
NL	Sedazine 20 Inj.	xylazín	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, HOLANDSKO
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	xylazín	8210	Bayer BV Animal Health Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, HOLANDSKO
NL	A.A. Xylazine P.I.	xylazín	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c 2671 SB Naaldwijk, HOLANDSKO
NL	Xylazine 20 Inj.	xylazín	10080	Kepto BV Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, HOLANDSKO
NL	Xylasan 2% Pro inj.	xylazín	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, HOLANDSKO
NL	Chanazine 2%	xylazín	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ÍRSKO
NL	Domosedan	detomidín	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLANDSKO
NL	Domosedan	detomidín	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLANDSKO
NL	Domosedan	detomidín	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLANDSKO
NL	Domosedan	detomidín	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, HOLANDSKO
NL	Domosedan	detomidín	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLANDSKO
NL	Domosedan	detomidín	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLANDSKO
NL	Domitor	medetomidín	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, HOLANDSKO
NL	Domitor	medetomidín	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, HOLANDSKO

Krajina	Vymyslený názov lieku	Účinná látka	Číslo povolenia na uvedenie na trh	Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh
NO	Sedivet vet	romifidín	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NEMECKO
NO	Rompun vet	xylazín	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, NEMECKO
PL	Sedivet 1%	romifidín	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NEMECKO
PL	Domosedan	detomidín hydrochlorid	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FÍNSKO
PL	Domitor	medetomidín hydrochlorid	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FÍNSKO
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	romifidín	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCÚZSKO
PT	Domitor	medetomidín	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALSKO
PT	Domosedan	detomidín	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALSKO
PT	Chanazine 2%	xylazín	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40, Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbon, PORTUGALSKO
PT	Rompun	xylazín	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGALSKO
RO	Xylazine 2% xylazine	xylazín	161895/3 z 6.12.2002 (uplynulo)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, JA Woerden, HOLANDSKO
RO	Domosedan	detomidín	221972/2 z 23.1.2004 (platné do 23.1.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, Belgicko (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ 9NJ VEĽKÁ BRITÁNIA)
RO	Domitor	medetomidín	221972/3 z 23.1.2004 (platné do 23.1.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, Belgicko (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ VEĽKÁ BRITÁNIA)
SE	Sedivet vet.	romifidín hydrochlorid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NEMECKO

Krajina	Vymyslený názov lieku	Účinná látka	Číslo povolenia na uvedenie na trh	Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh
SE	Rompun vet.	xylazín hydrochlorid	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	detomidín hydrochlorid	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FÍNSKO
SE	Domitor vet.	medetomidín hydrochlorid	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FÍNSKO
SK	Chanazine 2%	xylazín	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, ÍRSKO
SL	Chanazine 2%	xylazín	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVINSKO
SL	Domitor	medetomidín	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVINSKO
SL	Domosedan	detomidín	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVINSKO
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for injection	romifidín	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, VELIKA BRITANIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	detomidín hydrochlorid	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FÍNSKO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	detomidín hydrochlorid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, VELIKA BRITANIJA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	detomidín hydrochlorid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, VELIKA BRITANIJA
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for injection	medetomidín hydrochlorid	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FÍNSKO
UK	Domitor Injection (Strenght 1 mg/ml)	medetomidín hydrochlorid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, VELIKA BRITANIJA
UK	Chanazine 10% Solution for injection	xylazín	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, VELIKA BRITANIJA
UK	Chanazine 2 % Solution for injection	xylazín	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, VELIKA BRITANIJA
UK	Rompun 2% w/v Solution for injection	xylazín	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, VELIKA BRITANIJA

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

1. Úvod a základné informácie

Produkty uvedené v prílohe I, obsahujúce agonistov alfa2-adrenergých receptorov romifidín, xylazín, detomidín a medetomidín, sú schválené v rôznych členských štátoch na používanie parenterálnym spôsobom.

Tieto produkty sa používajú na sedáciu alebo analgéziu u rôznych druhov. Väčšina týchto produktov sa dodáva ako injekčné roztoky a niektoré sa dodávajú ako prášok, ktorý sa rozpustí vo vode na injekčný roztok.

Príslušný regulačný úrad pre lieky na veterinárne použitie v Holandsku, *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Rada pre hodnotenie liekov) *Bureau Diergeneesmiddelen*, 21. augusta 2006 oznámil Európskej agentúre pre lieky (EMA) v súlade s článkom 78 ods. 1 smernice 2001/82/ES zmenenej a doplnenej smernicou 2004/28/ES svoj zámer zmeniť 21 povolení na uvedenie na trh. Tieto povolenia sa týkajú veterinárnych liekov obsahujúcich agonistu alfa2-adrenergých receptorov (romifidín, xylazín, detomidín alebo medetomidín) ako účinnú látku a schválených na používanie parenterálnym (injekčným) spôsobom. Predmetom zmien bolo pridanie skupiny nových preventívnych opatrení do informácie o produkte, týkajúcich sa bezpečnosti používateľa a informácií o nežiaducich reakciách u ľudí.

Údaje dohľadu nad liekmi vyhodnotené príslušným holandským regulačným úradom, ktoré viedli k zámeru pozmeniť povolenia, predstavujú uverejnené nežiaduce reakcie u ľudí, s hlásením kardiovaskulárnych účinkov a účinkov na centrálny nervový systém v období 3 dní po náhodnom samoinjikovaní lieku Sedivet (Referencia: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alledaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskunde praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidentele zelfinjectie*. Tijdsch.for Diergeneeskunde deel 131 Maart atlevring 6 2006. EudraVigilance Veterinary Case Ref No NLBBD 1368).

Na základe oznámenia, ktoré poslal príslušný holandský regulačný úrad, zvažoval Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) nasledujúce navrhované preventívne opatrenia:

Preventívne opatrenia:

1. V prípade náhodného perorálneho požitia alebo samoinjikovania, vyhľadajte okamžite lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľov lekárovi, ale NEVEĎTE MOTOROVÉ VOZIDLO, pretože sa môže objaviť útlm a zmeny krvného tlaku.
2. Vyhnite sa kontaktu s kožou a pri zaobchádzaní s liekom použite nepriepustné rukavice.
3. Po expozícii okamžite opláchnite vystavenú kožu veľkým množstvom vody.
4. V prípade náhodného vniknutia lieku do očí, vypláchnite oči veľkým množstvom čistej vody. Ak podráždenie pretrváva, vyhľadajte pomoc lekára.
5. Vyzlečte si znečistené oblečenie.
6. Tehotné ženy by nemali narábať s liekom.
7. RADA PRE LEKÁROV: <Látka> je agonista alfa-2 adrenergých receptorov, ktorého toxicita môže vyvolať klinické účinky zahŕňajúce sedáciu, útlm dýchania a kómu, bradykardiu, hypotenziu a hyperglykémiu. Hlásené boli aj komorové poruchy rytmu. Liečba má byť podporná s príslušnou intenzívnou terapiou.

Výbor CVMP navyše zväzil nasledujúce informácie týkajúce sa nežiaducich reakcií u ľudí:

- Pri kontakte s kožou nemožno vylúčiť podráždenie, senzibilizáciu, kontaktnú dermatitídu a systémové účinky.

Výbor CVMP počas zasadnutia 12. - 14. septembra 2006 začal postup na vyhodnotenie tejto veci podľa článku 78 ods. 3 smernice 2001/82/ES pre uvedené lieky. Výbor CVMP 14. septembra 2006 rozhodol, že oznámi navrhované preventívne opatrenia a informácie o nežiaducich reakciách u ľudí príslušným držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh boli vyzvaní, aby vyjadrili pripomienky a odôvodnili akékoľvek protinávryhy do 16. októbra 2006.

Vyhodnotenú údaje dohľadu nad liekmi zahŕňali uverejnené nežiaduce reakcie u ľudí, s hlásením kardiovaskulárnych účinkov a účinkov na centrálny nervový systém (Hoyer, M.J., 2006). Okrem toho sa hodnotili všetky vlastné údaje predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh s cieľom podporiť lieky skúmané v týchto štúdiách. Navyše sa zvažovali výsledky záveru európskeho prieskumu agonistov alfa-2 adrenergických receptorov.

Výbor CVMP zvažoval tiež ostatné verejne dostupné údaje pre vedecké hodnotenie.

Európska komisia 3. júna 2008 požiadala výbor, aby dokončil postup a zobral do úvahy všetky povolenia na uvedenie na trh 21 oznámených liekov v celej EÚ.

Na základe tejto požiadavky výbor CVMP počas zasadnutia 15. - 17. júla 2008 znovu začal postup na hodnotenie liekov označených členskými štátmi. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh boli vyzvaní, aby vyjadrili pripomienky a predložili akékoľvek protinávryhy do 16. septembra 2008. Neboli predložené žiadne nové podstatné údaje.

Z tohto dôvodu výbor CVMP na júlovom plenárnom zasadnutí 16. júla 2008 súhlasil s dokončením postupu podľa článku 78 smernice 2001/82/ES, v znení zmien a doplnení, pre všetky povolenia na uvedenie na trh platné v EÚ pre 21 pôvodne oznámených liekov obsahujúcich agonistov alfa-2 adrenergických receptorov a s uskutočnením revízie pôvodného stanoviska zodpovedajúcim spôsobom.

Revidovaný zoznam otázok určený pre príslušných držiteľov povolenia na uvedenie na trh bol prijatý 16. júla 2008.

2. Diskusia

Navrhované preventívne opatrenia sa týkajú rôznych obáv v súvislosti s bezpečnosťou používateľa. Systémový sedatívny a hypotenzívny účinok, kontakt s kožou, kontakt s očami a riziká pre tehotné ženy sú zamerané na používateľa. V rade pre lekárov uvádzajú možné klinické účinky a navrhovaná liečba.

V rámci postupu vzájomného uznávania, ktorý sa týka iného lieku - Sedaxylan - obsahujúceho agonistu alfa-2 adrenergických receptorov, sa uskutočnilo hodnotenie bezpečnosti používateľa. Toto viedlo k sérii preventívnych opatrení, ktoré v tom čase odsúhlasili všetky členské štáty a žiadateľ.

Táto séria preventívnych opatrení následne slúžila ako základ pre návrhy podané príslušným holandským regulačným úradom pre tento postup podľa článku 78 smernice 2001/82/ES, v znení zmien a doplnení.

V nasledujúcej časti je každé navrhované preventívne opatrenie a každá informácia o nežiaducich reakciách u ľudí hodnotená samostatne.

2.1 Systémový sedatívny a hypotenzívny účinok

Hoci presná expozícia (dávka) po náhodnom injekčnom podaní pre hlásené nežiaduce reakcie u ľudí (Hoyer, M.J., 2006) nebola známa, usúdilo sa, že pozorované klinické účinky – *na 1. deň strata vedomia (človek sa dal prebudiť), halucinácie, nízka srdcová frekvencia a nízky krvný tlak, vazokonstrikcia a vazodilatácia a na 2. deň ospalosť, mierna bolesť hlavy, strata pamäti a únava* – možno pripísať lieku (Sedivet). Maximálna expozícia sa odhadovala na 0,3 ml lieku Sedivet (3 mg romifidínu). Perorálna expozícia nebola hlásená.

Výbor CVMP navyše zväžil uverejnené súhrnné správy o maximálnych limitoch rezíduí pre xylazín, detomidín a romifidín. Keďže systémové účinky sa môžu u ľudí objaviť pri pomerne nízkych dávkach romifidínu (0,2 mg na osobu), výbor CVMP dospel k záveru, že účinky objavujúce sa u osoby, ktorá si náhodne injekčne podá najviac 0,3 ml lieku Sedivet (3 mg romifidínu), by mohli súvisieť s účinnou látkou lieku. Xylazín vyvolával sedáciu, svalovú relaxáciu a analgéziu po jednej intravenózne dávke 0,27 alebo 0,68 mg/kg telesnej hmotnosti, alebo po jednej perorálnej dávke 0,54 mg/kg telesnej hmotnosti. Medetomidín, štrukturálne podobný detomidínu, spôsoboval pri intravenózne dávke 0,67 µg/kg telesnej hmotnosti hypotenziu a sedáciu, ktoré trvali najmenej 8 hodín, ako sa uvádza v súhrnnej správe o maximálnom limite rezíduí pre detomidín.

Výbor CVMP považoval extrapoláciu navrhovaných varovaní na iných opodstatnených agonistov alfa-2 adrenergných receptorov za oprávnenú, pretože všetky tieto látky majú rovnaký farmakologický spôsob účinku a niektoré z týchto látok vykazovali podobné účinky na človeka.

Navrhované preventívne opatrenia boli posúdené ako relevantné a primerané, pretože sa vzťahujú na klinické účinky, ktoré možno očakávať v závislosti od injekčne podaného alebo prehltnutého množstva a pretože zdôrazňujú jedno z najväčších nebezpečenstiev pre veterinárneho lekára po samoinjikovaní alebo požití takého lieku, t.j. sedatívny účinok v kombinácii s vedením motorového vozidla.

Z tohto dôvodu dospel výbor CVMP k tomuto odporúčaníu:

V prípade náhodného perorálneho požitia alebo samoinjikovania, vyhľadajte okamžite lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľov lekárovi, ale NEVEĎTE MOTOROVÉ VOZIDLO, pretože sa môže objaviť útlm a zmeny krvného tlaku.

2.2. Kontakt s kožou

V hlásenej nežiaducej reakcii u ľudí (Hoyer, M.J., 2006) neboli dostupné žiadne informácie o expozícii kože.

V rámci postupu vzájomného uznávania týkajúceho sa lieku Sedaxylan, sa uskutočnilo hodnotenie bezpečnosti používateľa. Všeobecne sa dospelo k záveru, že xylazín hydrochlorid je stredne dráždivý pre ľudskú pokožku po predĺženej expozícii, avšak neboli dostupné žiadne správy o podráždení pokožky xylazínom, ani správy o senzibilizácii v prípade xylazínu. Usúdilo sa, že systémové účinky po kontakte s kožou nemožno vylúčiť. To viedlo k sformulovaniu odporúčania (tak ako je uvedené), s ktorým súhlasili všetky dotknuté členské štáty a žiadateľ.

V súhrnných správach o maximálnych limitoch rezíduí pre xylazín a romifidín sa uvádza, že zlúčeniny neboli testované z hľadiska potenciálu senzibilizovať kožu. V súhrnnej správe o maximálnych limitoch rezíduí pre detomidín sa táto záležitosť nespomína. V súhrne charakteristických vlastností lieku pre liek na humánne použitie, Catapresan, obsahujúci agonistu alfa-2 adrenergných receptorov klonidín (injekčná forma a tablety), sa uvádzajú kožné nežiaduce reakcie po neznámom spôsobe expozície, ako sú kožné vyrážky, žihľavka, svrbenie a strata vlasov s incidenciou 1/100 – 1/10 000 u pacientov.

Výbor CVMP zväzil informácie poskytnuté jedným držiteľom povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa vlastností lieku v súvislosti so senzibilizáciou a kontaktnou dermatitídou. Tieto účinky neboli nikdy hlásené po použití lieku (detomidín). Pokiaľ ide o informácie o kontaktnej senzibilizácii na detomidín a 10 štúdií po subkutánnom, intramuskulárnom alebo intravenóznom podaní, držiteľ povolenia na uvedenie na trh dospel k záveru, že riziko senzibilizácie a kontaktnej dermatitídy je minimálne.

Výbor CVMP ďalej posudzoval vlastné údaje poskytnuté iným držiteľom povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa troch liekov.

Po zvážení všetkých dostupných údajov, výbor CVMP dospel k záveru, že navrhované preventívne opatrenia, pokiaľ ide o kontakt s kožou sa zdajú byť primerané. Vzhľadom na nedostatok údajov týkajúcich sa štúdií nežiaducich reakcií u ľudí, výbor CVMP nepodporil odporúčanie týkajúce sa pridania informácie o podráždení, senzibilizácii, kontaktnej dermatitíde a systémových účinkoch po kontakte s kožou. Navyše článok 78 smernice 2001/82/ES platí len pre pridanie preventívnych opatrení pri tomto postupe.

Odporúčanie použiť rukavice pri zaobchádzaní s takýmto produktom sa považovalo za nepraktické pre veterinára. Avšak odporúčanie okamžite opláchnuť vystavenú kožu, bolo považované za racionálne a primerané opatrenie, ako aj odporúčanie vyzliecť si znečistené oblečenie, s ohľadom na chýbajúce štúdie o dlhodobej expozícii u ľudí.

Na záver výbor CVMP súhlasil s nasledujúcim odporúčaním:

Vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo sliznicou.

Po expozícii okamžite opláchnite vystavenú kožu veľkým množstvom vody.

Vyzlečte si znečistené oblečenie, ktoré je v priamom kontakte s kožou.

2.3. Kontakt s očami

V hlásenej nežiaducej reakcii u ľudí (Hoyer, M.J., 2006) neboli dostupné žiadne informácie o expozícii očí.

Výbor CVMP zvážil verejne dostupné údaje o systémovej toxicite po očnej expozícii xylazín hydrochloridu u človeka; o toxicite xylazínu a klonidínu v kombinácii s ketamínom pre rohovku potkana; a o akútnej reverzibilnej katarakte vyvolanej anestéziou xylazínom a ketamín-xylazínom u potkanov a myší.

Po očnej expozícii irigáciou očí xylazínom bola u ľudí hlásená systémová absorpcia xylazínu. Zistenia boli považované za významné pre obvyklejšiu expozíciu, ktorá sa vyskytne v situácii, kedy sa liek náhodne vstrekuje do oka, napr. ak sa striekačka odpojí od ihly.

Považovalo sa za ťažké hodnotiť, či sú výsledky účinkov xylazínu na rohovku v štúdiách, ktoré používali myši a potkany, relevantné pre ľudí. Avšak zistenia sa považovali za dostatočné na podporu varovania pred očnou expozíciou a odporúčania, ako postupovať v prípade náhodnej expozície očí.

Po zvážení údajov a pripomienok držiteľov povolenia na uvedenie na trh, výbor CVMP rozhodol o nasledujúcom odporúčaní:

V prípade náhodného kontaktu lieku s očami, vypláchnite oči veľkým množstvom čistej vody. Ak sa objavia príznaky, vyhľadajte pomoc lekára.

2.4. Riziká pre tehotné ženy

V hlásenej nežiaducej reakcii u ľudí (Hoyer, M.J., 2006) neboli dostupné žiadne informácie o rizikách pre tehotné ženy.

Výbor CVMP zvážil uverejnené údaje o účinkoch xylazín hydrochloridu na tlak v maternici u kravy, oxytocínový účinok xylazínu na psiu maternicu, účinky detomidínu, romifidínu a xylazínu na tlak v maternici a sedáciu u koní, a účinky xylazínu na tlak v maternici, prietok krvi maternicou, kardiovaskulárne a pľúcne funkcie matky a plodu u brezivých kôz.

Účinok xylazínu na maternicu podobný oxytocínu je dobre známy. Účinok je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku Sedaxylan ako varovanie nepoužívať liek v neskoršom štádiu gravidity u zvierat, zvlášť u kráv a mačiek. Navyše, v súhrne charakteristických vlastností pre liek Sedaxylan sa uvádza, že sa nepreukázali žiadne teratogénne účinky alebo toxické účinky pre plod.

Pokiaľ ide o súhrnnú správu o maximálnom limite rezíduí pre detomidín, účinky detomidínu na teľné kravy sa zdali byť slabšie ako tie opisované pri xylazíne, ale u koní liečených dávkou 20 µg/kg telesnej hmotnosti sa v 4 z 10 gravidít preukázali rôznorodé abnormality nejasného významu. V súhrnnej správe o maximálnom limite rezíduí pre detomidín boli hlásené dve perorálne teratologické štúdie (potkan a králik). V štúdií s králikmi nebol detomidín teratogénny, ani toxický pre plod až po dávku 2 mg/kg telesnej hmotnosti. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) bola 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne na základe maternálnej toxicity. V štúdií s potkanmi bola hladina bez pozorovaného účinku 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti denne založená na maternálnej toxicite a toxicite pre plod a teratogenite. Pre akútne farmakologické účinky sú obe hladiny dávok nad hladinou bez pozorovaného účinku.

V súhrne charakteristických vlastností lieku Catapresin sa uvádza, že účinná látka prechádza cez placentárnu bariéru. Precedex je liek s obsahom dexmedetomidínu, účinným enantiomérom medetomidínu, ktorý je schválený na humánne použitie v Spojených štátoch amerických. Posudzovali sa informácie na schválenom označení žiadosti USA pre nový liek (United States New Drug Application, NDA) pre Precedex, s oznámením, že dexmedetomidín by sa mal používať v tehotenstve, len ak potenciálny prínos vyrovnáva potenciálne riziko pre plod. U tehotných žien neexistujú dostatočné a dobre kontrolované štúdie. Bezpečnosť lieku Precedex počas pôrodných fáz a pôrodu sa neskúmala. Teratogénne účinky sa nepozorovali po podaní dexmedetomidínu pri subkutánných dávkach až do 200 µg/kg u potkanov od 5. dňa do 16. dňa gestácie a pri intravenózných dávkach až do 96 µg/kg u králikov od 6. dňa do 18. dňa gestácie. Avšak, toxicita pre plod dokázaná zvýšenými postimplantačnými stratami a zníženým počtom živých mláďat, sa pozorovala u potkanov pri subkutánných dávkach 200 µg/kg. V ďalšej reprodukčnej štúdií, kde sa dexmedetomidín podával subkutánne gravidným potkanom od 16. gestačného dňa až do obdobia laktácie, viedol k nižšej hmotnosti mláďat pri dávkach 8 a 32 µg/kg a vyvolal aj fetálnu a embryonálnu toxicitu pre potomkov druhej generácie pri dávke 32 µg/kg. Okrem toho sa uvádza, že nie je známe, či sa liek Precedex vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Po zvážení dostupných údajov, výbor CVMP rozhodol o závažnosti tohto preventívneho opatrenia s nasledovným odporúčaním:

Ak zaobchádza s týmto liekom tehotná žena, má byť zvlášť opatrná, aby nedošlo k samoinjikovaniu, pretože po náhodnej systémovej expozícii sa môžu objaviť kontrakcie maternice a pokles krvného tlaku plodu.

2.5. Rada pre lekárov

Výbor CVMP usúdil, že navrhovaná rada pre lekárov obsahuje najčastejšie farmakologické účinky agonistov alfa-2 adrenergických receptorov, ktoré možno tiež vyvodiť zo súhrnných správ o maximálnych limitoch rezíduí citovaných v časti 2.1.

Uvádza sa, že boli hlásené komorové poruchy rytmu, pravdepodobne po náhodnom samoinjikovaní, ale tieto sa neuvádzali v správe o nežiaducich reakciách u ľudí (Hoyer, M.J., 2006). Veta bola jasne považovaná za preventívne opatrenie použiteľné pre všetkých agonistov alfa-2 adrenergických receptorov, a preto sa nevzťahuje na jeden konkrétny produkt alebo látku. Považuje sa za primeraný spôsob vyjadrenia takejto rady pre lekárov.

Usúdilo sa, že termín toxicita znamená predávkovanie a keďže nejde vždy o tento prípad, bola odsúhlasená úprava.

Výbor CVMP ďalej zvažoval odporúčanie zahrnúť navrhované antidotum (atipamezol), ktoré nie je schválené na humánne použitie, no keďže nebol za odporúčanie liečby používanej len experimentálne, dospel k záveru, že príznaky by sa mali liečiť symptomaticky.

Po zvážení tejto záležitosti, výbor CVMP rozhodol o nasledujúcom odporúčaní:

<Látka> je agonista alfa-2 adrenergických receptorov, príznaky po jej vstrebaní môžu zahŕňať klinické účinky vrátane sedácie závislej od dávky, útlmu dýchania, bradykardie, hypotenzie, suchosti v ústach a hyperglykémie. Hlásené boli aj komorové poruchy rytmu.

Respiračné a hemodynamické príznaky by sa mali liečiť symptomaticky.

3. Závery

Výbor CVMP po zvážení rizika pre ľudské zdravie, navrhovaných preventívnych opatrení a informácií o nežiaducich reakciách u ľudí z hľadiska dostupných údajov dospel k záveru, že v informácii o produkte pre príslušné lieky sa majú v rámci primeraného časového obdobia uvádzať tieto informácie:

1. V prípade náhodného perorálneho požitia alebo samoinjikovania, vyhľadajte okamžite lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľov lekárovi, ale NEVEĎTE MOTOROVÉ VOZIDLO, pretože sa môže objaviť útlm a zmeny krvného tlaku.
2. Vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo sliznicou.
3. Po expozícii okamžite opláchnite vystavenú kožu veľkým množstvom vody.
4. Vyzlečte si znečistené oblečenie, ktoré je v priamom kontakte s kožou.
5. V prípade náhodného kontaktu lieku s očami, vypláchnite oči veľkým množstvom čistej vody. Ak sa objavia príznaky, vyhľadajte pomoc lekára.
6. Ak zaobchádza s týmto liekom tehotná žena, má byť zvlášť opatrná, aby nedošlo k samoinjikovaniu, pretože po náhodnej systémovej expozícii sa môžu objaviť kontrakcie maternice a pokles krvného tlaku plodu.
7. Rada pre lekárov:
<Látka> je agonista alfa-2 adrenergických receptorov, príznaky po jej vstrebaní môžu zahŕňať klinické účinky vrátane sedácie závislej od dávky, útlmu dýchania, bradykardie, hypotenzie, suchosti v ústach a hyperglykémie. Hlásené boli aj komorové poruchy rytmu. Respiračné a hemodynamické príznaky by sa mali liečiť symptomaticky.

Výbor CVMP dospel k záveru, že odporúčané všeobecné tvrdenia týkajúce sa preventívnych opatrení sú konečnými odporúčaniami poskytnutými ako odpoveď na oznámenie prijaté od Holandska. Na záver, preventívne opatrenia by sa mali uvádzať v informácii o produkte pre príslušné veterinárne lieky obsahujúce agonistov alfa-2 adrenergných receptorov.

Navyše výbor CVMP odporúča zahrnúť odsúhlasené tvrdenia týkajúce sa preventívnych opatrení pre agonistov alfa-2 adrenergných receptorov do príslušného usmernenia o súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré sa majú realizovať v súlade s národným regulačným systémom.

Výbor CVMP dospel k záveru, že tieto vedecké odporúčania týkajúce sa preventívnych opatrení platia aj pre iné injekčne podávané lieky obsahujúce agonistov alfa-2 adrenergných receptorov.

Na záver, po zvážení naliehavosti tejto záležitosti, výbor CVMP dospel k záveru, že keďže lieky obsahujúce agonistov alfa-2 adrenergných receptorov sú už dlho na trhu, hoci tieto nové tvrdenia sú zjavne potrebné, naliehavé opatrenia sa nepovažujú za primerané.