

DODATEK I

**DRŽAVA, IZMIŠLJENO IME ZDRAVILA, ZDRAVILNA UČINKOVINA
ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM,
IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET, KI GA ZADEVA POSTOPEK**

Država	Izmišljeno ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Številka dovoljenja za promet z zdravilom	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
AT	Rompun	Ksilazin	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2 %	Ksilazin	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRSKA
AT	Domosedan	Detomidin	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIZOZEMSKA
AT	Domitor	Medetomidin	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIZOZEMSKA
BE	Rompun 2 %	Ksilazin hidroklorid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIJA
BE	Rompun Droge Stof	Ksilazin hidroklorid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIJA
BE	Domosedan 10 mg/ml	Detomidin hidroklorid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIJA
BE	Domitor 1 mg/ml	Medetomidin hidroklorid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIJA
BE	Sedivet 10 mg/ml	Romifidin hidroklorid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIJA
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidin	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidin hidroklorid	96/731/96-C	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIJA
CZ	Xylazine 2 % Alfasan	Ksilazin hidroklorid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, NIZOZEMSKA
CZ	Sedivet 1 %	Romifidin hidroklorid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NEMČIJA
CZ	Domosedan inj.	Detomidin hidroklorid	96/730/96-C	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIJA
DE	Sedivet	Romifidin hidroklorid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NEMČIJA
DE	Rompun TS	Ksilazin hidroklorid	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NEMČIJA
DE	Rompun 2 %	Ksilazin hidroklorid	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, NEMČIJA
DE	Domosedan	Detomidin hidroklorid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NEMČIJA

Država	Izmišljeno ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Številka dovoljenja za promet z zdravilom	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
DE	Domitor	Medetomidin hidroklorid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, NEMČIJA
DE	Xylazin 2 %	Ksilazin hidroklorid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, NEMČIJA
DK	Sedivet Vet.	Romifidin	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NEMČIJA
DK	Rompun Vet.	Ksilazin	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Ksilazin	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidin	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A. Prat de la Riva s/n. 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, ŠPANIJA
ES	Domosedan	Detomidin hidroklorid	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), ŠPANIJA
ES	Domitor	Medetomidin hidroklorid	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), ŠPANIJA
FI	Rompun vet	Ksilazin hidroklorid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NEMČIJA
FI	Domosedan	Detomidin hidroklorid	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 ESPOO, FINSKA
FI	Domitor vet	Medetomidin hidroklorid	9501	Orion oyj, P.O. Box, 65 02201 ESPOO, FINSKA
FR	Rompun 2 %	Ksilazin klorohidrat	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Ksilazin klorohidrat	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidin klorohidrat	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidin klorohidrat	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCIJA
FR	Domitor	Medetomidin klorohidrat	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidin	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2 %	Ksilazin	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Ksilazin	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	Romifidin	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., NEMČIJA
HU	Rompun	Ksilazin	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, MADŽARSKA
HU	Domosedan	Detomidin hidroklorid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, MADŽARSKA

Država	Izmišljeno ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Številka dovoljenja za promet z zdravilom	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
HU	Domitor	Medetomidin hidroklorid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, MADŽARSKA
HU	Primazin 2 % injection	Ksilazin	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, THE NETHERLANDS
IE	Sedivet	Romifidin	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ZDRUŽENO KRALJESTVO
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Ksilazin	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRSKA
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Ksilazin	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRSKA
IE	Domosedan Injection	Detomidin hidroklorid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRSKA
IE	Domitor Injection	Medetomidin hidroklorid	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRSKA
IS	Domosedan, vet.	Detomidin	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FINSKA
IS	Chanazine 2 %, vet.	Ksilazin	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDIJA
IS	Chanazine 10 %, vet.	Ksilazin	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDIJA
IS	Rompun, vet.	Ksilazin	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NEMČIJA
IT	Sedivet	Romifidin	102196	Boehringer Ingelheim Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIJA
IT	Rompum	Ksilazin	100390032	Bayer, Viale Certosa 130,20156 Milano, ITALIJA
IT	Rompum 2 %	Ksilazin	100390018	Bayer, Viale Certosa 130,20156 Milano, ITALIJA
IT	Domosedan	Detomidin	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidin	100103	Orion Corporation animal helth
LV	Xylazine 2 %	Ksilazin	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, THE NIZOZEMSKA
LV	Domitor	Medetomidin	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, NL-3440 AB Woerden, THE NIZOZEMSKA
NL	Sedivet	Romifidin	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, NIZOZEMSKA

Država	Izmišljeno ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Številka dovoljenja za promet z zdravilom	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
NL	Xylalin	Ksilazin	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NIZOZEMSKA
NL	Rompun droog	Ksilazin	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NIZOZEMSKA
NL	Rompun	Ksilazin	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NIZOZEMSKA
NL	Xylazine 5 ⁺ mg	Ksilazin	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, NIZOZEMSKA
NL	Aescoket Plus	Ksilazin, ketamin, atropin	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, NIZOZEMSKA
NL	Sedazine 20 Inj.	Ksilazin	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, NIZOZEMSKA
NL	Rompun 2 % Injectievloeistof	Ksilazin	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NIZOZEMSKA
NL	A.A. Xylazine P.I.	Ksilazin	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NETHERLANDS
NL	Xylazine 20 Inj.	Ksilazin	10080	Kepro BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, NIZOZEMSKA
NL	Xylasan 2 % Pro Inj.	Ksilazin	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NIZOZEMSKA
NL	Chanazine 2 %	Ksilazin	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRSKA
NL	Domosedan	Detomidin	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIZOZEMSKA
NL	Domosedan	Detomidin	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NIZOZEMSKA
NL	Domosedan	Detomidin	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NIZOZEMSKA
NL	Domosedan	Detomidin	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NIZOZEMSKA
NL	Domosedan	Detomidin	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NIZOZEMSKA
NL	Domosedan	Detomidin	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NIZOZEMSKA
NL	Domitor	Medetomidin	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NIZOZEMSKA

Država	Izmišljeno ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Številka dovoljenja za promet z zdravilom	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
NL	Domitor	Medetomidin	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NIZOZEMSKA
NO	Sedivet vet	Romifidin	0000/7913	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, NEMČIJA
NO	Rompun vet	Ksilazin	0000/05588	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, NEMČIJA
PL	Sedivet 1 %	Romifidin	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NEMČIJA
PL	Domosedan	Detomidin hidroklorid	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINSKA
PL	Domitor	Medetomidin hidroklorid	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINSKA
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidin	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCIJA
PT	Domitor	Medetomidin	50855P	Laboratórios Pfizer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALSKA
PT	Domosedan	Detomidin	50820P	Laboratórios Pfizer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGALSKA
PT	Chanazine 2 %	Ksilazin	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém, 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbon, PORTUGALSKA
PT	Rompun	Ksilazin	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGALSKA
RO	Xylazine 2 % xylazine	Ksilazin	161895/3 z dne 6. 12. 2002 (zapadlo)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V. Kuipersweg 9, 3449 JA Woerden, NIZOZEMSKA
RO	Domosedan	Detomidin	221972/2 z dne 23. 1. 2004 (veljavno do 23. 1. 2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIUM (Sprememba IA,1 – v postopku Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ ZDRUŽENO KRALJESTVO)
RO	Domitor	Medetomidin	221972/3 z dne 23. 1. 2004 (veljavno do 23. 1. 2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Nueve, BELGIUM (Sprememba IA,1 – v postopku Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ ZDRUŽENO KRALJESTVO)

Država	Izmišljeno ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Številka dovoljenja za promet z zdravilom	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
SE	Sedivet vet.	Romifidin hidroklorid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, NIZOZEMSKA
SE	Rompun vet.	Ksilazin hidroklorid	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidin hidroklorid	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINSKA
SE	Domitor vet.	Medetomidin hidroklorid	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINSKA
SK	Chanazine 2%	Ksilazin	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRELAND
SL	Chanazine 2%	Ksilazin	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA
SL	Domitor	Medetomidin	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA
SL	Domosedan	Detomodin	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidin	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ZDRUŽENO KRALJESTVO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hidroklorid	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINSKA
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hidroklorid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, ZDRUŽENO KRALJESTVO
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidin hidroklorid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ZDRUŽENO KRALJESTVO
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidin hidroklorid	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLAND
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidin hidroklorid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ZDRUŽENO KRALJESTVO
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Ksilazin	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ZDRUŽENO KRALJESTVO
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Ksilazin	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ZDRUŽENO KRALJESTVO
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Ksilazin	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, ZDRUŽENO KRALJESTVO

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

1. Uvod in obrazložitev

Zdravila, ki so navedena v Dodatku I, so odobrena za parenteralno uporabo v različnih državah članicah, in vsebujejo agoniste alfa-2 adrenoreceptorja romifidin, ksilazin, detomidin in medetomidin.

Ta zdravila se uporabljajo za sedacijo ali analgezijo različnih živalskih vrst. Večina teh zdravil je v obliki raztopin za injiciranje, nekatera pa so v obliki praškov, ki se jih raztopi v vodi za pripravo raztopine za injiciranje.

Pristojni regulativni organ Nizozemske *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Odbor za nadzor zdravil) *Bureau Diergeneesmiddelen* za zdravila za uporabo v veterinarski medicini je agencijo EMEA dne 21. avgusta 2006 skladno s členom 78(1) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena z Direktivo 2004/28/ES, obvestil o svoji nameri spremeniti 21 dovoljenj za promet z zdravilom. Ta dovoljenja so za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo agonist alfa-2 adrenoreceptorja (romifidin, ksilazin, detomidin ali medetomidin) kot zdravilno učinkovino in so odobreni za parenteralno (injiciranje) uporabo. Cilj spremembe je bil dodati serijo novih previdnostnih ukrepov, ki se tičejo varnosti uporabnika ter informacij o neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, k literaturi o zdravilu.

Farmakovigilančni podatek, ki ga je ovrednotil nizozemski pristojni regulatorni organ, zaradi česar je nato želel spremeniti dovoljenja, je bil objavljen sum na neželene učinke pri ljudeh, ki so poročali o učinkih v krvožilnem in osrednjem živčnem sistemu v obdobju treh dni po nenamernem samoinjiciranju zdravila Sedivet (Referenca: 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 podlagi obvestila, ki ga je poslal nizozemski pristojni regulacijski organ, je Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) pretehtal naslednje previdnostne ukrepe:

Previdnostni ukrepi:

1. V primeru nenamernega peroralnega zaužitja ali samoinjiciranja takoj poiščite zdravniško pomoč in zdravniku pokažite navodilo za uporabo zdravila, vendar SE NE PELJITE SAMI, ker lahko pride do sedacije in sprememb v krvnem tlaku.
2. Pri delu z zdravilom se izogibajte stiku s kožo in nosite neprepustne rokavice.
3. Izpostavljeno kožo takoj po izpostavitvi umijte z obilico vode.
4. V primeru nenamernega brizga zdravila v oči jih izperite z obilico sveže vode. Če ostane draženje prisotno, poiščite zdravniško pomoč.
5. Slecite kontaminirana oblačila.
6. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
7. NASVET ZA ZDRAVNIKE: <Spojina> je agonist alfa-2 adrenoreceptorja, njegova toksičnost pa lahko ima klinične učinke, vključno s sedacijo, respiratorno depresijo in komo, bradikardijo, hipotenzijo ter hiperglikemijo. Poročali so tudi o pojavu ventrikularnih aritmij. Zdravljenje mora biti podporno s terapijo primerne intenzivnosti.

Poleg tega je CVMP pretehtal tudi informacije glede neželenih škodljivih učinkov pri ljudeh:

- po stiku s kožo ni mogoče izključiti pojava draženja, povečanja občutljivosti, kontaktnega dermatitisa in sistemskih učinkov.

CVMP je na srečanju od 12. do 14. septembra 2006 sprožil postopek za ovrednotenje zadeve skladno s členom 78(3) Direktive 2001/82/ES za ta zdravila. CVMP se je dne 14. septembra 2006 strinjal, da zadevnim imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom sporoči predloge previdnostnih ukrepov in informacije o neželenih učinkih pri ljudeh. Odbor je imetnike dovoljenj za promet z zdravilom povabil, naj oddajo pripombe in utemeljijo morebitne protipredloge do 16. oktobra 2006.

Ocenjeni farmakovigilančni podatki so vključevali objavljene neželene škodljive učinke, za katere so sumili, da se lahko pojavijo pri človeku, in za katera so obstajala poročila o učinkih na krvožilni in osrednji živčni sistem (Hoyer, M.J., 2006). Poleg tega so bili v teh študijah pretehtani vsi lastniški podatki, ki so jih vložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom. Nadalje je odbor pretehtal rezultate izida evropske ankete glede agonistov alfa-2 adrenoreceptorja.

CVMP je upošteval tudi druge javno dostopne podatke za znanstveno vrednotenje.

Dne 3. junija 2008 je Evropska komisija od Odbora zahtevala, naj v zaključku postopka upošteva vsa dovoljenja za promet z zdravilom za 21 prijavljenih zdravil in celotne EU.

Na to zahtevo je CVMP med sejo od 15. do 17. julija 2008 znova sprožil postopek za ovrednotenje zdravil, ki so jih navedle države članice. Odbor je imetnike dovoljenj za promet z zdravilom povabil, naj oddajo pripombe in morebitne protipredloge do 16. septembra 2008. Novih bistvenih podatkov niso prejeli.

Na plenarnem zasedanju v juliju 2008 se je zato CVMP dne 16. julija 2008 strinjal, da bo zaključil postopek skladno s členom 78 Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, za vsa dovoljenja za promet z zdravilom v EU za 21 zdravil, ki vsebujejo agoniste alfa-2 adrenoreceptorja in so bila prijavljena na začetku, ter da bo skladno s tem pregledal staro začetno mnenje.

Popravljen seznam vprašanj, naslovljen na zadevne imetnike dovoljenja za promet z zdravilom, je bil sprejet dne 16. julija 2008.

2. Razprava

Predlagani previdnostni ukrepi se nanašajo na različne zadržke glede varnosti uporabnika. Na uporabnika vplivajo sistemski sedacijski in hipotenzijski učinki, stik s kožo, stik z očmi in tveganja za nosečnice. V opozorilu zdravnikom so navedeni morebitni klinični učinki in predlagani načini zdravljenja.

V postopku vzajemnega priznavanja drugega zdravila, Sedaxylana, ki prav tako vsebuje agonist alfa-2 adrenoreceptorja, so izvedli ocenjevanje varnosti uporabnika. S tem so prišli do zbirke varnostnih ukrepov, s katerimi so se tisti čas strinjale vse države članice in predlagatelj.

Zbirka varnostnih ukrepov je nato služila kot temelj za predloge nizozemskega pristojnega regulacijskega organa za ta postopek skladno s členom 78 Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena.

V nadaljevanju se ločeno ovrednoti vsak predlagan varnostni ukrep in informacije o neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh.

2.1 Sistemski učinek na sedacijo in hipotenzijo

Čeprav v primeru nenamernega vbrizganja pri ljudeh (Hoyer, M.J., 2006), ko so poročali o pojavu neželenih škodljivih učinkov, izpostavitvev (odmerki) ni bila natančno znana, so zaključili, da lahko opažene klinične učinke – na 1. dan vključujejo izgubo zavesti (razburljivost), halucinacije, nizek srčni utrip in nizek krvni tlak, vazokonstrikcijo in vazodilatacijo; na 2. dan so neželeni učinki vključevali zaspanost, blag glavobol, izgubo spomina in utrujenost – pripišemo zdravilu (Sedivet). Največja izpostavitvev je bila ocenjena na 0,3 ml zdravila Sedivet (3 mg romifidina). Poročil o peroralni izpostavitvi ni bilo.

CVMP je upošteval tudi izdana zbirna poročila o najvišji dovoljeni količini zaostankov za ksilazin, detomidin in romifidin. Ker lahko pride do sistemskih učinkov pri razmeroma nizkih odmerkih romifidina pri ljudeh (0,2 mg/osebo), je CVMP zaključil, da so učinki pri osebi, ki si nenamerno vbrizga največ 0,3 ml zdravila Sedivet (3 mg romifidina), lahko povezani z zdravilno učinkovino tega zdravila. Ksilazin je povzročil sedacijo, sproščanje mišic in analgezijo po enem samem intravenskem odmerku od 0,27 do 0,68 mg/kg telesne mase ali po enem samem peroralnem odmerku 0,54 mg/kg telesne mase. Medetomidin, ki je strukturno soroden detomidinu, je pri intravenskem odmerku 0,67 µg/kg telesne mase povzročil hipotenzijo in sedacijo, ki sta trajali vsaj 8 ur, kot so poročali v zbirnem poročilu o najvišji dovoljeni količini zaostankov za detomidin.

CVMP je menil, da je prenos predlaganih opozoril na druge agoniste alfa2-adrenoreceptorja upravičena, ker imajo te snovi enak farmakološki način delovanja in ker je več teh snovi izkazalo podobne učinke pri ljudeh.

Predlagani previdnostni ukrepi so se obravnavali kot ustrezni in sorazmerni, ker se tičejo kliničnih učinkov, ki jih lahko pričakujemo v odvisnosti od vbrizgane ali zaužite količine in ker je poudarjena ena od glavnih nevarnosti za veterinarja po samoinjiciranju ali zaužitju takega zdravila, tj. učinek sedacije v kombinaciji z vožnjo.

Zaradi tega je CVMP zaključil z naslednjim priporočilom:

v primeru nenamernega peroralnega zaužitja ali samoinjiciranja takoj poiščite zdravniško pomoč in zdravniku pokažite navodilo za uporabo zdravila, vendar SE NE PELJITE SAMI, ker lahko pride do sedacije in sprememb v krvnem tlaku.

2.2 Stik s kožo

Med poročili o neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh ni bilo podatkov o izpostavitvi kože (Hoyer, M.J., 2006).

Pri postopku vzajemnega priznavanja za zdravilo Sedaxylan so izvedli ocenitev varnosti uporabnika. Splošna ugotovitev je bila, da je ksilazin hidroklorid zmerno dražeč za človeško kožo po dolgotrajnejši izpostavitvi, čeprav ni bilo poročil o draženju kože, pa tudi ni bilo poročil o pojavu preobčutljivosti na ksilazin. Zaključili so, da sistemskih učinkov po izpostavljanju kože ni mogoče izključiti. S tem so prišli do omenjenega predloga besedila, s katerimi so se strinjale vse države članice in predlagatelj.

V zbirnih poročilih o najvišji dovoljeni količini zaostankov za ksilazin in romifidin je navedeno, da pri spojinah niso testirali morebitnega potenciala za povečanje preobčutljivosti kože. Zbirno poročilo o najvišji dovoljeni količini zaostankov za detomidin te točke ne omenja. V povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo za uporabo v humani medicini, Catapresan, ki vsebuje agonist alfa-2 adrenoreceptorja klonidin (v obliki za injiciranje in v obliki tablet), so navedene neželene kožne reakcije, kot so kožni izpuščaji, urtikarija, pruritus in izguba las v deležu pogostnosti 1/100–1/10.000 pri bolnikih, pot izpostavitve pa ni bila znana.

CVMP je pretehtal informacije, ki jih je priskrbel eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom glede lastnosti zdravila v povezavi s povečanjem občutljivosti in kontaktnim dermatitisom. O takih učinkih po uporabi zdravila (detomidin) niso nikoli poročali. V pogledu informacij o kontaktni preobčutljivosti za detomidin in 10 študij po subkutanem, intramuskularnem ali intravenskemu izpostavljanju je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zaključil, da je tveganje pojava preobčutljivosti in kontaktnega dermatitisa minimalno.

CVMP je poleg tega pretehtal lastniške podatke, ki jih je priskrbel drugi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za tri zdravila.

Po upoštevanju vseh podatkov na voljo je CVMP zaključil, da se zdijo previdnostni ukrepi glede stika s kožo primerni. Ker ni bilo zadostnih podatkov glede študij neželenih škodljivih učinkov pri ljudeh, CVMP ni podprl priporočila glede dodatnih podatkov o draženju, povečanju občutljivosti, kontaktnem dermatitisu in sistemskih učinkih po stiku s kožo. Nadalje se člen 78 Direktive 2001/82/ES nanaša le na dodatne varnostne ukrepe v tem postopku.

Priporočilo o nošenju rokavic pri delu s takim zdravilom se je zdelo nepraktično za veterinarje. Vendar pa se je priporočilo glede umivanja izpostavljene kože upoštevalo kot racionalen in sorazmeren ukrep, kakor tudi nasvet glede odstranitve kontaminiranih oblek, glede na to, da ni dolgotrajnih študij pri ljudeh.

Zaradi tega se je CVMP strinjal z naslednjim priporočilom:

izogibajte se stiku s kožo, očmi ali sluznico;

izpostavljeno kožo takoj po izpostavitvi umijte z obilico vode;

slecite onesnaženo obleko, ki je bila v neposrednem stiku s kožo.

2.3 Stik z očmi

Med poročili o neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh ni bilo podatkov o izpostavitvi oči (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP je pretehtal javno razpoložljive podatke o sistemski toksičnosti po izpostavitvi človeških oči ksilazin hidrokloridu; kornealni toksičnosti ksilazina in klonidina v kombinaciji s ketaminom pri podganah; in akutni reverzibilni katarakti, ki jo sprožita ksilazin in anestezija s ketamin ksilazinom pri podganah in miših.

Pri ljudeh so poročali o sistemski absorpciji ksilazina po izpostavitvi oči z draženjem oči s ksilazinom. Ugotovitve so bile pomembne za bolj normalno izpostavitve, do katere pride v situacijah, ko zdravilo po nesreči brizgne v oči, tj. ko se igla loči od injekcijske brizge.

Težko je bilo oceniti, ali so rezultati o učinkih ksilazina na roženico v študijah, ki so vključevale podgane in miši, pomembni za ljudi. Ugotovitve pa so bile kljub temu zadostne za podporo opozorila o izpostavljanju oči in nasvet o primernemu ravnanju v primeru nenamerne izpostavitve oči.

CVMP se je ob upoštevanju podatkov in pripomb imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom strinjal z naslednjim priporočilom:

v primeru nenamerne stika zdravila z očmi, jih izperite z obilico sveže vode. Če se pojavijo simptomi, se posvetujte z zdravnikom.

2.4 Tveganja za nosečnice

Med poročili o neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh ni bilo podatkov o tveganjih za nosečnice (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP je pretehtal objavljene podatke o učinkih ksilazin hidroklorida na intrauterini tlak pri kravah, na oksitocinski učinek ksilazina na maternico psic, učinke detomidina, romifidina in ksilazina na tlak v maternici in sedacijo konj ter učinke ksilazina na intramaternični tlak, maternični krvni pretok ter kardiovaskularno in pljučno funkcijo fetusa pri brejih kozah.

Učinek ksilazina na maternico, ki je podoben učinku oksitocina, je dobro znan. Učinek je naveden v povzetku glavnih značilnosti zdravila Sedaxylan kot opozorilo pred uporabo pri samicah v visoki brejosti, še posebej pri kravah in mačkah. Poleg tega je v povzetku glavnih značilnosti zdravila za Sedaxylan navedeno, da niso opazili nikakršnih teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Kar se tiče zbirnega poročila o najvišji dovoljeni količini zaostankov za detomidin, so se zdeli učinki detomidina na breje krave manj izraženi kot tisti, ki so bili opisani pri uporabi ksilazina, vendar pa je 4 od 10 konj, ki so jih zdravili z 20 µg/kg telesne mase, pokazalo različne abnormalnosti z nejasnim pomenom. V zbirnem poročilu o najvišji dovoljeni količini zaostankov za detomidin so poročali o dveh študijah peroralne teratologije (podgana in zajec). V študiji pri zajcih detomidin ni bil teratogen ali fetotoksičen v odmerku do 2 mg/kg telesne mase. Meja ravni brez opaznih učinkov je bila 0,5 mg/kg telesne mase/dan na osnovi toksičnosti pri materah. Pri podganah je bila raven NOEL 0,1 mg/kg telesne mase/dan na temelju toksičnosti in teratogenosti pri fetusu in materah. Oba odmerka sta presežala NOEL za dejanske farmakološke učinke.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Catapresin je navedeno, da zdravilna učinkovina prehaja krvno maternično pregrado. Precedex je zdravilo, ki vsebuje deksmedetomidin, aktivni enantiomer medetomidina, ki je za humano uporabo odobren v Združenih državah. Odbor je pretehtal podatke na odobreni vlogi za novo zdravilo (NDA) za zdravilo Precedex v Združenih državah, kjer je navedeno, da se lahko deksmedetomidin uporablja med nosečnostjo samo, če morebitne koristi upravičujejo morebitna tveganja za fetus. Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah niso izvajali. Varnost zdravila Precedex med porodnimi popadki in rojevanjem ni bila raziskana. Teratogenih učinkov pa niso opazili po uporabi deksmedetomidina v subkutanemu odmerku do 200 µg/kg pri podganah od 5. do 16. dne gestacije in intravenskih odmerkih do 96 µg/kg pri zajcih od 6. dne do 18. dne gestacije. Kljub temu so pri subkutanemu odmerku 200 µg/kg za podgane opazili fetalno toksičnost, o kateri so pričali povečana izguba po vgnezenju zarodka in manjše število mladičev, ki preživijo. V drugi reproduktivni študiji so brejim podganam subkutano dajali deksmedetomidin od 16. dne do konca dojenja, kjer je zdravilo povzročilo manjše mase mladičev od 8 do 32 µg/kg ter tudi fetalno in embrionalno toksičnost mladičev druge generacije pri odmerku 32 µg/kg. Poleg tega je navedeno tudi, da ni znano, ali se zdravilo Precedex izloča v človeškemu mleku.

Po pretehtanju razpoložljivih podatkov se je CVMP strinjal o pomembnosti tega varnostnega ukrepa, ki priporoča naslednje:

Če z zdravilom delajo nosečnice, morajo biti posebej previdne, da zdravila ne bi vbrizgale vase, ker lahko po neželeni sistemske izpostavitvi pride do materničnih krčev in zmanjšanja krvnega tlaka fetusa.

2.5 Nasvet za zdravnike

CVMP je upošteval, da predlagani nasvet za zdravnike navaja najbolj pogoste farmakološke učinke agonistov alfa-2 adrenoreceptorja, kakor jih je mogoče izluščiti tudi iz poglavja 2.1 zbirnega poročila o najvišji dovoljeni količini zaostankov.

Navedeno je, da obstajajo poročila o ventrikularnih aritmijah, do katerih je po vsej verjetnosti prišlo po nenamernem samoinjiciranju, vendar o tem niso poročali v izdanem poročilu o neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh (Hoyer, M.J., 2006). Stavek je bil očitno zasnovan kot varnostni ukrep, ki velja za vse agoniste alfa-2 adrenoreceptorja in zato ni povezan z enim določenim zdravilom ali eno snovjo. Slednje se smatra za primeren način sporočanja takega nasveta zdravnikom.

Veljalo je, da izraz toksičnost pomeni prekomerni odmerek, ker pa to ne bo vedno tako, so se dogovorili o spremembi.

CVMP je poleg tega pretehtal tudi priporočilo o vključitvi predlaganega antidota (atipamezol), ki ni odobren za uporabo pri ljudeh, in ker ni naklonjen priporočanju zdravljenj, uporabljenih le eksperimentalno, zaključil, da je treba simptome zdraviti simptomatsko.

Po premisleku je CVMP zaključil z naslednjim priporočilom:

<Spojina> je agonist alfa-2 adrenoreceptorja, simptomi po absorpciji lahko obsegajo klinične učinke, ki vključujejo od odmerka odvisno sedacijo, respiratorno depresijo, bradikardijo, hipotenzijo, suha usta in hiperglikemijo. Poročali so tudi o pojavu ventrikularnih aritmij.

Respiratorne in hemodinamične simptome je treba zdraviti simptomatsko.

3. Zaključki

CVMP je po upoštevanju tveganj za zdravje človeka, predlaganih previdnostnih ukrepov in podatkih o neželenih učinkih pri ljudeh v pogledu razpoložljivih podatkov zaključil, da mora gradivo o zadevnih zdravilih v primernem časovnem okviru vključevati tudi naslednje informacije:

1. V primeru nenamernega peroralnega zaužitja ali samoinjiciranju takoj poiščite zdravniško pomoč in zdravniku pokažite navodilo za uporabo zdravila, vendar SE NE PELJITE SAMI, ker lahko pride do sedacije in sprememb v krvnem tlaku.
2. Izogibajte se stiku s kožo, očmi ali sluznico.
3. Izpostavljeno kožo takoj po izpostavitvi umijte z obilico vode.
4. Slecite onesnaženo obleko, ki je bila v neposrednem stiku s kožo.
5. V primeru nenamernega stika zdravila z očmi, jih izperite z obilico sveže vode. Če se pojavijo simptomi, se posvetujte z zdravnikom.
6. Če z zdravilom delajo nosečnice, morajo biti posebej previdne, da zdravila ne bi vbrizgale vase, ker lahko po neželeni sistemski izpostavitvi pride do materničnih krčev in zmanjšanega krvnega tlaka fetusa.
7. Nasvet za zdravnike:
<Spojina> je agonist alfa-2 adrenoreceptorja, simptomi po absorpciji lahko obsegajo klinične učinke, ki vključujejo od odmerka odvisno sedacijo, respiratorno depresijo, bradikardijo, hipotenzijo, suha usta in hiperglikemijo. Poročali so tudi o pojavu ventrikularnih aritmij. Respiratorne in hemodinamične simptome je treba zdraviti simptomatsko.

CVMP je zaključil, da so priporočeni splošni stavki o previdnostnih ukrepih končna priporočila, izdana kot odgovor na obvestilo, prejeto iz Nizozemske. Previdnostni ukrepi se morajo odražati v literaturi o zadevnih veterinarskih zdravilih, ki vsebujejo agoniste alfa-2 adrenoreceptorjev.

CVMP poleg tega priporoča vključitev stavkov glede previdnostnih ukrepov pri agonistih alfa-2 adrenoreceptorjev, o katerih so prišli do soglasja, v povzetek glavnih značilnosti zdravila, kar se izvede skladno z nacionalnim regulativnim okvirom.

CVMP je zaključil, da znanstvena priporočila glede previdnostnih ukrepov veljajo za vsa druga zdravila, ki jih lahko vbrizgamo, in ki vsebujejo agoniste alfa-2 adrenoreceptorja.

Na koncu je CVMP glede nujnosti zadeve zaključil, da čeprav so ti novi stavki očitno potrebni, glede na dolgotrajno prisotnost zdravil z agonisti alfa-2 adrenoreceptorja na trgu, urgentni ukrepi niso sorazmerni.