

BILAGA I

**LAND, PRODUKTENS FANTASINAMN, AKTIV SUBSTANS,
NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING, INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING BERÖRD AV FÖRFARANDET**

Land	Produktens fantasinamn	Aktiv substans	Nummer på godkännande för försäljning	Innehavare av godkännande för försäljning
AT	Rompun	Xylazin	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xylazin	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLAND
AT	Domosedan	Detomidin	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLÄNDERNA
AT	Domitor	Medetomidin	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLÄNDERNA
BE	Rompun 2%	Xylazinhydroklorid	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bryssel, BELGIEN
BE	Rompun Droge Stof	Xylazinhydroklorid	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Bryssel, BELGIEN
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidinhydroklorid	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidinhydroklorid	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidinhydroklorid	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue Ariane 16, 1200 Bryssel, BELGIEN
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidin	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidinhydroklorid	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Xylazinhydroklorid	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NEDERLÄNDERNA
CZ	Sedivet 1%	Romifidinhydroklorid	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, TYSKLAND
CZ	Domosedan inj.	Detomidinhydroklorid	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIEN
DE	Sedivet	Romifidinhydroklorid	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
DE	Rompun TS	Xylazinhydroklorid	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, TYSKLAND
DE	Rompun 2%	Xylazinhydroklorid	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, TYSKLAND
DE	Domosedan	Detomidinhydroklorid	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, TYSKLAND

Land	Produktens fantasinamn	Aktiv substans	Nummer på godkännande för försäljning	Innehavare av godkännande för försäljning
DE	Domitor	Medetomidinhydroklorid	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, TYSKLAND
DE	Xylazin 2%	Xylazinhydroklorid	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, TYSKLAND
DK	Sedivet Vet.	Romifidin	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
DK	Rompun Vet.	Xylazin	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xylazin	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, SPANIEN
ES	Domosedan	Detomidinhydroklorid	9059 I	Pfizer S.A., Avda. Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIEN
ES	Domitor	Medetomidinhydroklorid	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANIEN
FI	Rompun vet	Xylazinhydroklorid	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, TYSKLAND
FI	Domosedan	Detomidinhydroklorid	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Esbo, FINLAND
FI	Domitor vet	Medetomidinhydroklorid	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Esbo, FINLAND
FR	Rompun 2%	Xylazinklorhydrat	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xylazinklorhydrat	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidinklorhydrat	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidinklorhydrat	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Medetomidinklorhydrat	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidin	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Xylazin	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xylazin	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	Romifidin	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., TYSKLAND
HU	Rompun	Xylazin	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest, Alkotás u. 50, UNGERN
HU	Domosedan	Detomidinhydroklorid	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGERN

Land	Produktens fantasinamn	Aktiv substans	Nummer på godkännande för försäljning	Innehavare av godkännande för försäljning
HU	Domitor	Medetomidinhydroklorid	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, UNGERN
HU	Primazin 2 % injection	Xylazin	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, NEDERLÄNDERNA
IE	Sedivet	Romifidin	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue Bracknell, Berkshire, RG12 8YS, STORBRITANNIEN
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xylazin	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLAND
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazin	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLAND
IE	Domosedan Injection	Detomidinhydroklorid	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co., Cork, IRLAND
IE	Domitor Injection	Medetomidinhydroklorid	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co., Cork, IRLAND
IS	Domosedan, vet.	Detomidin	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Esbo, FINLAND
IS	Chanazine 2%, vet.	Xylazin	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
IS	Chanazine 10%, vet.	Xylazin	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLAND
IS	Rompun, vet.	Xylazin	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, TYSKLAND
IT	Sedivet	Romifidin	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIEN
IT	Rompum	Xylazin	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIEN
IT	Rompum 2%	Xylazin	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALIEN
IT	Domosedan	Detomidin	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidin	100103	Orion Corporation Animal Health
LV	Xylazin 2%	Xylazin	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NEDERLÄNDERNA
LV	Domitor	Medetomidin	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, NEDERLÄNDERNA
NL	Sedivet	Romifidin	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, NEDERLÄNDERNA

Land	Produktens fantasinamn	Aktiv substans	Nummer på godkännande för försäljning	Innehavare av godkännande för försäljning
NL	Xylalin	Xylazin	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NEDERLÄNDERNA
NL	Rompun droog	Xylazin	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLÄNDERNA
NL	Rompun	Xylazin	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLÄNDERNA
NL	Xylazine 5'+mg	Xylazin	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, NEDERLÄNDERNA
NL	Aescoket Plus	Xylazin, Ketamin, Atropin	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35 5281 LJ Boxtel, NEDERLÄNDERNA
NL	Sedazine 20 Inj.	Xylazin	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, NEDERLÄNDERNA
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xylazin	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, NEDERLÄNDERNA
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xylazin	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, NEDERLÄNDERNA
NL	Xylazine 20 Inj.	Xylazin	10080	Kepro BV, Maadgenburgstraat, 38 7421 ZE Deventer, NEDERLÄNDERNA
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xylazin	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NEDERLÄNDERNA
NL	Chanazine 2%	Xylazin	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galway, IRLAND
NL	Domosedan	Detomidin	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLÄNDERNA
NL	Domosedan	Detomidin	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLÄNDERNA
NL	Domosedan	Detomidin	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLÄNDERNA
NL	Domosedan	Detomidin	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, NEDERLÄNDERNA
NL	Domosedan	Detomidin	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLÄNDERNA
NL	Domosedan	Detomidin	10403	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLÄNDERNA

Land	Produktens fantasinamn	Aktiv substans	Nummer på godkännande för försäljning	Innehavare av godkännande för försäljning
NL	Domitor	Medetomidin	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, NEDERLÄNDERNA
NL	Domitor	Medetomidin	10354	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, NEDERLÄNDERNA
NO	Sedivet vet	Romifidin	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, TYSKLAND
NO	Rompun vet	Xylazin	0000/05588	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, TYSKLAND
PL	Sedivet 1%	Romifidin	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
PL	Domosedan	Detomidinhydroklorid	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, 0101 Åbo, FINLAND
PL	Domitor	Medetomidinhydroklorid	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, 0101 Åbo, FINLAND
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, FRANKRIKE
PT	Domitor	Medetomidin	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidin	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2%	Xylazin	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40, Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lissabon, PORTUGAL
PT	Rompun	Xylazin	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2% xylazine	Xylazin	161895/3 of 06.12.2002 (utgått)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, JA Woerden, NEDERLÄNDERNA
RO	Domosedan	Detomidin	221972/2 av den 23.01.2004 (gäller fram till 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-La-Nueve, BELGIEN (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ STORBRITANNIEN)

Land	Produktens fantasinamn	Aktiv substans	Nummer på godkännande för försäljning	Innehavare av godkännande för försäljning
RO	Domitor	Medetomidin	221972/3 av den 23.01.2004 (gäller fram till 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-La-Nueve – Belgien (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ STORBRIANNIEN)
SE	Sedivet vet.	Romifidinhydroklorid	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, TYSKLAND
SE	Rompun vet.	Xylazinhydroklorid	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidinhydroklorid	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLAND
SE	Domitor vet.	Medetomidinhydroklorid	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLAND
SK	Chanazine 2%	Xylazin	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road Loughrea Co. Galway, IRLAND
SL	Chanazine 2%	Xylazin	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIEN
SL	Domitor	Medetomidin	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIEN
SL	Domosedan	Detomodin	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIEN
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidin	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell, Berkshire, RG12 8YS, STORBRIANNIEN
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinhydroklorid	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, 20101 Åbo, FINLAND
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinhydroklorid	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex, IG10 1LH, STORBRIANNIEN
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidinhydroklorid	20860/4005	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex, HA2 8AX, STORBRIANNIEN
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidinhydroklorid	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, 20101 Åbo, FINLAND
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidinhydroklorid	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, STORBRIANNIEN
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazin	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, STORBRIANNIEN

Land	Produktens fantasinamn	Aktiv substans	Nummer på godkännande för försäljning	Innehavare av godkännande för försäljning
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazin	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, STORBRITANNIEN
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xylazin	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, STORBRITANNIEN

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

1. Inledning och bakgrund

Förteckningen av produkterna i bilaga I är godkända för parenteral administrering i olika medlemsstater- och innehåller alfa-2-adrenoreceptoragonisterna romifidin, xylazin, detomidin och medetomidin.

Produkterna används för sedering eller analgesi hos olika djurslag. De flesta av produkterna är injektionslösningar medan en del är pulver som ska lösas upp i vatten till injektionslösning.

Den behöriga tillsynsmyndigheten för veterinärläkemedel i Nederländerna, *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Medicines Evaluation Board) *Bureau Diergeneesmiddelen*, anmälde den 21 augusti 2006 till EMEA att den enligt artikel 78.1 i direktiv 2001/82/EG, ändrat genom direktiv 2004/28/EG, hade för avsikt att ändra 21 godkännanden för försäljning. Godkännandena gäller veterinärläkemedel som innehåller alfa-2-adrenoreceptoragonister (romifidin, xylazin, detomidin eller medetomidin) som aktiv substans och är godkända för parenteral administrering (injicerbar). Syftet med ändringarna var att komplettera läkemedelsdokumentationen med vissa försiktighetsåtgärder för användarsäkerhet och information om biverkningar hos människa.

De uppgifter om säkerhetsövervakning av läkemedel som utvärderades av den nederländska behöriga tillsynsmyndigheten och föranledde den att söka ändra godkännandena är en publicerad misstänkt biverkning hos människa, med rapporterade effekter på hjärt/kärl-systemet och centrala nervsystemet under 3 dagar efter oavsiktlig injektion av Sedivet (hänvisning: 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).

Kommittén för veterinärläkemedel (CVMP) behandlade, på grundval av anmälan från den nederländska behöriga tillsynsmyndigheten, följande förslag till försiktighetsåtgärder:

Försiktighetsåtgärder:

1. Vid oavsiktligt intag genom munnen eller självinjektion, uppsök omedelbart läkare och visa upp bipacksedeln för läkaren. KÖR INTE BIL eftersom sedering och blodtrycksförändringar kan uppstå.
2. Undvik kontakt med hud och använd ogenomträngliga skyddshandskar vid hantering av produkten.
3. Tvätta omedelbart exponerad hud i rikligt med vatten.
4. Om produkten oavsiktligt kommer in i ögat, skölj i rikligt med rent vatten. Om irritation kvarstår, uppsök läkare.
5. Ta av förorenade kläder.
6. Gravida bör inte hantera produkten.
7. REKOMMENDATION TILL LÄKARE: <Substansen> är en alfa-2-adrenoreceptoragonist vars toxicitet kan orsaka kliniska effekter som sedering, andningsdepression och koma, bradykardi och hypotoni samt hyperglykemi. Även ventrikelflimmer har rapporterats. Stödande behandling bör ges med lämplig intensiv terapi.

Dessutom behandlade CVMP följande information om biverkningar hos människa:

- Irritation, sensibilisering, kontaktdermatit och systemisk effekt kan inte uteslutas efter kontakt med huden.

CVMP inledde vid sitt möte den 12–14 september 2006 ett förfarande för att utvärdera frågan enligt artikel 78.3 i direktiv 2001/82/EG för dessa produkter. CVMP beslöt den 14 september 2006 att vidarebefordra de föreslagna försiktighetsåtgärderna och informationen om biverkningar hos människa till de berörda innehavarna av försäljningsgodkännande (MAHs). Innehavarna av försäljningsgodkännande uppmanades att delge sina synpunkter och motivera eventuella motförslag senast den 16 oktober 2006.

De uppgifter om säkerhetsövervakning av läkemedlet som utvärderades omfattade den publicerade misstänkta biverkningen hos människa med rapporterade effekter på hjärt/kärl-systemet och centrala nervsystemet (Hoyer, M.J., 2006). Därutöver utvärderades eventuella äganderättsligt skyddade data som innehavarna för försäljningsgodkännande hade inkommit med som stöd för de produkter som hade undersökts i studierna. Även resultaten av en europeisk undersökning om alfa-2-adrenoreceptoragonister togs i beaktande.

CVMP tog även andra offentligt tillgängliga uppgifter i beaktande för den vetenskapliga utvärderingen.

Den 3 juni 2008 begärde Europeiska kommissionen att kommittén skulle avsluta förfarandet så att det inkluderar alla försäljningsgodkännanden för de 21 angivna produkterna i hela EU.

Efter denna begäran återupptog CVMP vid mötet den 15–17 juli 2008 förfarandet för att utvärdera de produkter som angivits av medlemsstaterna. Innehavarna av försäljningsgodkännande uppmanades att yttra sig och lämna in eventuella motförslag senast den 16 september 2008. Inga nya uppgifter av omfattande art lämnades in.

Därför beslöt CVMP vid sitt plenarsammanträde i juli 2008, den 16 juli 2008, att avsluta förfarandet enligt artikel 78 i direktiv 2001/82/EG, i dess ändrade form, för alla de försäljningsgodkännanden inom EU för de 21 produkterna med alfa-2-adrenoreceptoragonister som ursprungligen meddelats och att ändra det ursprungliga yttrandet i enlighet med detta.

En ändrad lista med frågor till de berörda innehavarna av försäljningsgodkännande antogs den 16 juli 2008.

2. Diskussion

De föreslagna försiktighetsåtgärderna avser olika frågor om användarsäkerhet. De som avser användaren är systemiska sedativa och hypotoniska effekter, hudkontakt, ögonkontakt och risker för gravida. De som avser rekommendationer till läkare är eventuella kliniska effekter och behandlingsförslag.

I förfarandet för ömsesidigt erkännande för en annan produkt – Sedaxylan – som innehåller en alfa-2-adrenoreceptoragonist, genomfördes en utvärdering av användarsäkerheten. Det resulterade i ett antal försiktighetsåtgärder som alla medlemsstater och sökanden vid tidpunkten var överens om.

Försiktighetsåtgärderna utgjorde sedan grunden för förslagen från den nederländska behöriga tillsynsmyndigheten för detta förfarande enligt artikel 78 i direktiv 2001/82/EG, i dess ändrade form.

Nedan utvärderas alla föreslagna försiktighetsåtgärder och all information om biverkningar hos människa separat.

2.1 Systemisk effekt på sedering och hypotoni

Trots att den exakta exponeringen av den oavsiktliga injektionen (dosen) hos den rapporterade biverkningen hos människa (Hoyer, M.J., 2006) inte var känd, drogs slutsatsen att de observerade kliniska effekterna – *som dag 1 utgjordes av medvetlöshet (som går att väcka), hallucinationer, låg hjärtfrekvens och lågt blodtryck, kärksammandragning och kärlutvidgning, samt dag 2 utgjordes av sömnhet, lätt huvudvärk, minnesförlust och trötthet* – kan tillskrivas produkten (Sedivet). Den högsta exponeringen uppskattades till 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidin). Något oralt intag rapporterades inte.

CVMP tog dessutom i beaktande de publicerade sammanfattningarna av fastställande av maximalt tillåtna resthalter (MRL-värden) för xylazin, detomidin och romifidin. Eftersom systemiska effekter kan uppkomma vid tämligen låga doser av romifidin hos människa (0,2 mg/person), drog CVMP slutsatsen att de effekter som upplevts av en person vid oavsiktlig självinjektion av högst 0,3 ml Sedivet (3 mg romifidin) kunde tillskrivas produktens aktiva substans. Xylazin framkallade sedering, muskelavslappning och analgesi efter en enstaka intravenös dos på 0,27 eller 0,68 mg/kg kroppsvikt eller efter en enstaka oral dos på 0,54 mg/kg kroppsvikt. Medetomidin, som strukturellt är likt detomidin, orsakade vid en intravenös dos på 0,67 µg/kg kroppsvikt hypotoni och sedering som varade i minst 8 timmar, enligt sammanfattningen av maximalt tillåtna resthalter för detomidin.

CVMP ansåg att extrapoleringen av de föreslagna varningarna för andra alfa-2-adrenoreceptoragonister hade bestyrkts eftersom alla substanserna har samma farmakologiska verkningsmekanism och eftersom flera av substanserna har visat liknande effekter hos människa.

De föreslagna försiktighetsåtgärderna bedömdes vara relevanta och proportionerliga eftersom de avser förväntade kliniska effekter beroende på den mängd som injicerats eller intagits oralt och eftersom de belyser en av de främsta riskerna för veterinärer vid självinjektion eller oralt intag av en sådan produkt, det vill säga en sedativ effekt i samband med bilkörning.

Därför enades CVMP om följande rekommendationer:

Vid oavsiktligt intag genom munnen eller självinjektion, uppsök omedelbart läkare och visa bipacksedeln för läkaren. **KÖR INTE BIL** eftersom sedering och blodtrycksförändringar kan uppstå.

2.2 Hudkontakt

Det fanns inga tillgängliga uppgifter om exponering av hud i de rapporterade biverkningarna hos människa (Hoyer, M.J., 2006).

I förfarandet för ömsesidigt erkännande för Sedaxylan, genomfördes en utvärdering av användarsäkerheten. Allmänt drogs slutsatsen att xylazinhydroklorid är måttligt irriterande på hud hos människa efter utdragen exponering, även om det inte fanns några rapporter tillgängliga om vare sig hudirritation eller sensibilisering av xylazin. Man drog slutsatsen att systemiska effekter efter exponering av hud inte kunde uteslutas. Det ledde till den föreslagna ordalydelsen, som alla berörda medlemsstater och sökanden enades om.

I sammanfattningen av maximalt tillåtna resthalter (MRL-värden) för xylazin och romifidin sägs det att dessa föreningar inte har testats med avseende på hudsensibilisering. Sammanfattningen av maximalt tillåtna resthalter (MRL-värden) för detomidin nämner inte denna punkt. I produktresumén för humanläkemedlet Catapresan som innehåller alfa-2-adrenoreceptoragonisten klonidin (injicerbar och tabletter) listas biverkningar på hud efter okänt exponeringssätt som hudutslag, urtikaria, pruritus och alopeci med en frekvens hos 1/100 – 1/10 000 patienter.

CVMP tog i beaktande information från en innehavare av försäljningsgodkännande om produktens egenskaper avseende sensibilisering och kontaktdermatit. Några sådana effekter fanns inte rapporterade efter användning av produkten (detomidin). Med hänvisning till uppgifter om kontaktöverkänslighet för detomidin och till 10 studier efter subkutan, intramuskulär eller intravenös exponering, bedömde innehavaren av försäljningsgodkännandet att risken för sensibilisering och kontaktdermatit var minimal.

CVMP tog dessutom i beaktande äganderättsligt skyddade data från en annan innehavare av försäljningsgodkännande om tre av produkterna.

Efter att ha granskat alla tillgängliga data, kom CVMP fram till att de föreslagna försiktighetsåtgärderna om hudkontakt var lämpliga. I frånvaro av tillräckliga uppgifter om studier av biverkningar hos människa gav CVMP inte sitt stöd till en rekommendation att lägga till uppgifter om irritation, sensibilisering, kontaktdermatit och systemiska effekter efter hudkontakt. Dessutom gäller artikel 78 i direktiv 2001/82/EG endast tillägget av försiktighetsåtgärder i detta förfarande.

Rekommendationen att använda skyddshandskar vid hantering av produkter av detta slag ansågs vara opraktisk för veterinären. Eftersom det saknas långsiktiga studier av exponering hos människa bedömdes däremot rekommendationen att omedelbart tvätta utsatt hud som en förnuftig och proportionerlig åtgärd liksom rekommendationen att ta av förorenade kläder.

Sammanfattningsvis enades CVMP om följande rekommendation:

Undvik kontakt med hud, ögon och slemhinnor.

Tvätta omedelbart exponerad hud i rikligt med vatten.

Ta av förorenade kläder som är i direktkontakt med huden.

2.3 Ögonkontakt

Det fanns inga tillgängliga uppgifter om ögonexponering i de rapporterade biverkningarna hos människa (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP granskade offentligt tillgängliga uppgifter om systemisk toxicitet efter ögonexponering av xylazinhydroklorid hos människa, hornhinnetoxicitet av xylazin och klinidin, i kombination med ketamin, hos råttor, samt akut reversibel katarakt som framkallas av xylazin och anestesi med ketaminxylazin hos råttor och möss.

Systemisk absorption av xylazin rapporterades hos människa efter ögonexponering genom att spola ögat med xylazin. Resultaten bedömdes vara relevanta även för normal exponering i situationer där läkemedlet oavsiktligt kan skvätta in i ögonen, exempelvis när en spruta och nål tas i sär.

Det ansågs svårt att utvärdera om resultatet av de effekter på hornhinnan av xylazin som studierna på möss och råttor visade även är relevanta för människa. Resultaten bedömdes emellertid vara tillräckliga för att ge stöd för en varning mot ögonexponering och rekommendationer om hur man bör agera vid oavsiktlig ögonexponering.

Efter att ha granskat uppgifterna och synpunkterna från innehavarna av försäljningsgodkännande enades CVMP om följande rekommendation:

Om produkten oavsiktligt kommer in i ögat, skölj i riktligt med rent vatten. Om symtomen kvarstår, uppsök läkare.

2.4 Risker för gravida

Det fanns inga tillgängliga uppgifter om risker för gravida i de rapporterade biverkningarna hos människa (Hoyer, M.J., 2006).

CVMP granskade offentligt publicerade uppgifter om effekterna av xylazinhydroklorid på intrauterint tryck hos kor, den oxytociska effekten av xylazin på livmodern hos hundar, effekterna av detomidin, romifidin och xylazin på intrauterint tryck och sedering hos hästar, samt effekterna av xylazin på intrauterint tryck, blodflödet i livmodern, hjärt-, kärl- och lungfunktionen hos modern och fostret hos dräktiga getter.

En oxytocinliknande effekt av xylazin på livmodern är väl känd. Effekten återfinns i produktresumén för Sedaxylan som en varning mot användning hos djur i sen dräktighet, i synnerhet kor och katter. Dessutom står det i produktresumén för Sedaxylan att det inte finns några tecken på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Med hänsyn till sammanfattningen av maximalt tillåtna resthalter (MRL-värden) för detomidin, bedömdes effekterna av detomidin för dräktiga kor vara mindre än de som fanns beskrivna för xylazin; dock uppstod hos hästar som behandlades med 20 µg/kg kroppsvikt i 4 av 10 dräktigheter diverse missbildningar av oklar betydelse. I sammanfattningen av maximalt tillåtna resthalter (MRL-värden) för detomidin rapporterades två teratologiska studier (råtta och kanin). I kaninstudien visade detomidin inga teratogena eller fetotoxiska egenskaper upp till 2 mg/kg kroppsvikt. NOAEL var 0,5 mg/kg kroppsvikt/dag baserad på mödratotoxicitet. I råttstudien var NOAEL 0,1 mg/kg kroppsvikt/dag och baserades på feto- och mödratotoxicitet samt teratogenicitet. Båda dessa dosnivåer är högre än NOAEL när det gäller akuta farmakologiska effekter.

I produktresumén för läkemedlet Catapresan anges att den aktiva substansen passerar blod-placenta-barriären. Precedex är en produkt som innehåller dexmedetomidin, den aktiva enantiomeren av medetomidin, som är godkänd som humanläkemedel i USA. Uppgifterna på etiketten togs i beaktande för den i USA godkända ansökan om läkemedelsprövning, New Drug Application (NDA), för Precedex, där det anges att dexmedetomidin endast bör användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger de potentiella riskerna för fostret. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida. Precedex säkerhet under förlossningsarbete och utdrivningsskede har inte studerats. Teratogena effekter kunde emellertid inte observeras efter administrering av dexmedetomidin med subkutana doser upp till 200 µg/kg hos råttor mellan dag 5 och dag 16 av dräktigheten och med intravenösa doser upp till 96 µg/kg hos kaniner mellan dag 6 och dag 18 av dräktigheten. Emellertid observerades en fetotoxicitet, vilket framgår av ökad postimplantationsförlust och färre antal levande födda per kull hos råttor med en subkutan dos på 200 µg/kg. I en annan reproduktionsstudie orsakade dexmedetomidin, som administrerades subkutant hos dräktiga råttor från dag 16 av dräktigheten och under diandet, lägre födelsevikt vid 8 och 32 µg/kg liksom feto- och embryocidal toxicitet hos andra generationens avkomma vid en dos på 32 µg/kg. Dessutom fastställs att det inte är känt om Precedex utsöndras i modersmjölk.

Efter beaktande av de tillgängliga uppgifterna beslöt CVMP att denna försiktighetsåtgärd var relevant och enades om följande rekommendation:

Om gravida ska hantera produkten bör särskild försiktighet iaktas för att undvika självinjektion eftersom oavsiktlig systemisk exponering kan leda till livmoderssammandragningar och förhöjt blodtryck hos fostret.

2.5 Rekommendation till läkare

CVMP bedömde att de föreslagna rekommendationerna till läkare innehåller de vanligaste farmakologiska effekterna av alfa-2-adrenoreceptoragonister, som även återfinns i sammanfattningen av maximalt tillåtna resthalter (MRL-värden) som citeras i avsnitt 2.1.

Ventrikelflimmer sägs ha rapporterats, förmodligen efter oavsiktlig självinjektion, men finns inte med i den publicerade rapporten om biverkningar hos människa (Hoyer, M.J., 2006). Rekommendationen ansågs klart och tydligt vara en tillämpbar försiktighetsåtgärd för alla alfa-2-adrenoreceptoragonister och ansågs därför inte kunna kopplas enbart till en särskild produkt eller substans. Det anses vara ett lämpligt sätt att ange rekommendationer av detta slag till läkare.

Det ansågs att termen toxicitet tyder på en överdos och eftersom det inte alltid är fallet enades CVMP om att en ändring var befogad.

CVMP tog även ställning till en rekommendation att föreslå en tillgänglig antidot (atipamezol) som inte är godkänd som humanläkemedel, men eftersom kommittén inte vill rekommendera en uteslutande experimentell behandling, drog man slutsatsen att symtomen bör behandlas symtomatiskt.

Efter att ha tagit frågan i beaktande enades CVMP om följande rekommendation:

<Substansen> är en alfa-2-adrenoreceptoragonist som kan leda till symptom efter absorption i form av kliniska effekter som dosberoende sedering, andningsdepression, bradykardi, hypotoni, torr mun och hyperglykemi. Även ventrikelflimmer har rapporterats.

Andnings- och hemodynamiska symptom bör behandlas symtomatiskt.

3. Slutsatser

CVMP har tagit ställning till risken för människors hälsa, de föreslagna försiktighetsåtgärderna och uppgifterna om biverkningar hos människa mot bakgrund av tillgängliga data, och dragit slutsatsen att följande information inom rimlig tid bör återfinnas i läkemedelsdokumentationen för berörda produkter:

1. Vid oavsiktligt intag genom munnen eller självinjektion, uppsök omedelbart läkare och visa bipacksedeln för läkaren. KÖR INTE BIL eftersom sedering och blodtrycksförändringar kan uppstå.
2. Undvik kontakt med hud, ögon och slemhinnor.
3. Tvätta omedelbart exponerad hud i rikligt med vatten.
4. Ta av förorenade kläder som är i direktkontakt med huden.
5. Om produkten oavsiktligt kommer in i ögat, skölj i rikligt med rent vatten. Om symtomen kvarstår, uppsök läkare.
6. Om gravida ska hantera produkten bör särskild försiktighet iakttas för att undvika självinjektion eftersom oavsiktlig systemisk exponering kan leda till livmoderssammandragningar och förhöjt blodtryck hos fostret.
7. Rekommendation till läkare:
<Substansen> är en alfa-2-adrenoreceptoragonist som kan leda till symtom efter absorption i form av kliniska effekter som dosberoende sedering, andningsdepression, bradykardi, hypotoni, torr mun och hyperglykemi. Även ventrikelflimmer har rapporterats. Andnings- och hemodynamiska symtom bör behandlas symtomatiskt.

CVMP kom fram till att de rekommenderade formuleringarna om försiktighetsåtgärder är slutliga rekommendationer som gensvar på anmälan från Nederländerna. Sammanfattningsvis bör försiktighetsåtgärderna återfinnas i läkemedelsdokumentationen för de berörda veterinärläkemedlen som innehåller alfa-2-adrenoreceptoragonister.

Dessutom rekommenderar CVMP att de överenskomna formuleringarna om försiktighetsåtgärder för alfa-2-adrenoreceptoragonister inkluderas i relevanta riktlinjer för produktresuméer och införs i enlighet med den nationella rättsliga ramen.

CVMP kom fram till att de vetenskapliga rekommendationerna om försiktighetsåtgärder även gäller för andra injicerbara produkter som innehåller alfa-2-adrenoreceptoragonister.

Slutligen, efter övervägande av ärendets angelägenhet, drog CVMP slutsatsen att eftersom produkter som innehåller alfa-2-adrenoreceptoragonister har funnits på marknaden en längre tid bedömdes det inte vara proportionerligt med brådskande åtgärder trots att det finns ett uttalat behov av dessa nya formuleringar.