

## **ANNEXE I**

**PAYS, NOM DE FANTAISIE DU PRODUIT, PRINCIPE ACTIF,  
NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE,  
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE CONCERNE PAR  
LA PROCEDURE**

| Pays | Nom de fantaisie                          | Principe actif               | Numéro d'autorisation de mise sur le marché | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché                                                       |
|------|-------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AT   | Rompun                                    | Xylazine                     | 14840                                       | Bayer Austria GmbH                                                                                      |
| AT   | Chanazine 2%                              | Xylazine                     | 8-00448                                     | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDE                |
| AT   | Domosedan                                 | Détomidine                   | 8-00128                                     | Pfizer Animal Health BV,<br>Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAYS-BAS                             |
| AT   | Domitor                                   | Médétomidine                 | 8-00144                                     | Pfizer Animal Health BV,<br>Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAYS-BAS                             |
| BE   | Rompun 2%                                 | Chlorhydrate de xylazine     | 0187IS0155F012                              | BAYER N.V.,<br>Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIQUE                                                   |
| BE   | Rompun Droge Stof                         | Chlorhydrate de xylazine     | 0187IS0120F012                              | BAYER N.V.,<br>Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIQUE                                                   |
| BE   | Domosedan 10mg/ml                         | Chlorhydrate de détomidine   | 0419IS0001F012                              | PFIZER ANIMAL HEALTH S.A.,<br>Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE                       |
| BE   | Domitor 1mg/ml                            | Chlorhydrate de médétomidine | 0419IS0003F012                              | PFIZER ANIMAL HEALTH S.A.,<br>Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE                       |
| BE   | Sedivet 10mg/ml                           | Chlorhydrate de romofidine   | 0205IS0127F012                              | SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V,<br>Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIQUE |
| CY   | Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml | Romifidine                   | CY004V-E                                    | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH                                                                     |
| CZ   | Domitor                                   | Chlorhydrate de médétomidine | 96/731/96-C                                 | Pfizer Animal Health S.A.,<br>Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIQUE                       |
| CZ   | Xylazine 2% Alfasan                       | Chlorhydrate de xylazine     | 96/025/00-C                                 | ALFASAN INTERNATIONAL B.V.,<br>P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS                                   |
| CZ   | Sedivet 1%                                | Chlorhydrate de romofidine   | 96/039/01-C                                 | BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH,<br>Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALLEMAGNE         |
| CZ   | Domosedan inj.                            | Chlorhydrate de détomidine   | 96/730/96-C                                 | Pfizer Animal Health S.A.<br>Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIQUE                        |
| DE   | Sedivet                                   | Chlorhydrate de romofidine   | 23715.00.00                                 | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH,<br>Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALLEMAGNE                     |
| DE   | Rompun TS                                 | Chlorhydrate de xylazine     | 6293723.00.00                               | Bayer, Vital GmbH,<br>51368 Leverkusen, ALLEMAGNE                                                       |
| DE   | Rompun 2%                                 | Chlorhydrate de xylazine     | 6293841.00.00                               | Bayer, Vital GmbH, 51368 Leverkusen, ALLEMAGNE                                                          |
| DE   | Domosedan                                 | Chlorhydrate de détomidine   | 15912.00.00                                 | Pfizer GmbH,<br>Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ALLEMAGNE                                                |
| DE   | Domitor                                   | Chlorhydrate de médétomidine | 32457.00.00                                 | Pfizer GmbH,<br>Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ALLEMAGNE                                                |

| Pays | Nom de fantaisie  | Principe actif               | Numéro d'autorisation de mise sur le marché | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché                                                         |
|------|-------------------|------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DE   | Xylazin 2%        | Chlorhydrate de xylazine     | 6324464.00.00                               | CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH,<br>Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, ALLEMAGNE                                   |
| DK   | Sedivet Vet.      | Romifidine                   | 14896                                       | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALLEMAGNE                          |
| DK   | Rompun Vet.       | Xylazine                     | 05669                                       | Bayer A/S , Bayer HealthCare                                                                              |
| ES   | Rompun            | Xylazine                     | 7532 A                                      | Química Farmacéutica Bayer                                                                                |
| ES   | Sedivet           | Romifidine                   | 1107 ESP                                    | Boehringer Ingelheim España S.A.,<br>Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelone, ESPAGNE |
| ES   | Domosedan         | Chlorhydrate de détomidine   | 9059 I                                      | Pfizer S.A.<br>Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPAGNE     |
| ES   | Domitor           | Chlorhydrate de médétomidine | 933 ESP                                     | Pfizer S.A.<br>Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPAGNE     |
| FI   | Rompun vet        | Chlorhydrate de xylazine     | 6047                                        | Bayer HealthCare AG,<br>Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANY                                |
| FI   | Domosedan         | Chlorhydrate de détomidine   | 8546                                        | Orion oyj,<br>P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLANDE                                                          |
| FI   | Domitor vet       | Chlorhydrate de médétomidine | 9501                                        | Orion oyj,<br>P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLANDE                                                          |
| FR   | Rompun 2%         | Chlorhydrate de xylazine     | 255                                         | BAYER SANTE                                                                                               |
| FR   | Rompun Lyophilise | Chlorhydrate de xylazine     | 8061                                        | BAYER SANTE                                                                                               |
| FR   | Domosedan         | Chlorhydrate de détomidine   | 10076                                       | PFIZER                                                                                                    |
| FR   | Sedivet           | Chlorhydrate de romifidine   | 11004                                       | BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE                                                                               |
| FR   | Domitor           | Chlorhydrate de médétomidine | 10718                                       | PFIZER                                                                                                    |
| GR   | Domitor           | Médétomidine                 | 46335/ 06-12-00                             | PFIZER HELLAS                                                                                             |
| GR   | Rompun 2%         | Xylazine                     | 19605/23-06-93                              | ALAPIS                                                                                                    |
| GR   | Chanazine         | Xylazine                     | 11188/30-03-99                              | FARMAZAC SYNVET                                                                                           |
| GR   | Sedivet           | Romifidine                   | 44613/22-11-00                              | BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., ALLEMAGNE                                                           |
| HU   | Rompun            | Xylazine                     | 411/1991.                                   | Bayer Hungária Ltd.,<br>1123 Budapest Alkotás u. 50, HONGRIE                                              |
| HU   | Domosedan         | Chlorhydrate de détomidine   | 2079/2006.                                  | Pfizer Co. Ltd.,<br>1123 Budapest Alkotás u. 53, HONGRIE                                                  |
| HU   | Domitor           | Chlorhydrate de médétomidine | 891/1999.                                   | Pfizer Co. Ltd.,<br>1123 Budapest Alkotás u. 53, HONGRIE                                                  |

| Pays | Nom de fantaisie                     | Principe actif               | Numéro d'autorisation de mise sur le marché | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché                                          |
|------|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| HU   | Primazin 2 % injection               | Xylazine                     | 743/1997.                                   | Alfasan International B.V.,<br>3449 JA Woerden, PAYS-BAS                                   |
| IE   | Sedivet                              | Romifidine                   | 10007/023/001                               | Boehringer Ingelheim Ltd,<br>Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ROYAUME UNI |
| IE   | Chanazine 2% Solution for Injection  | Xylazine                     | 10987/030/001                               | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.,<br>Loughrea, Co. Galway, IRLANDE              |
| IE   | Chanazine 10% Solution for Injection | Xylazine                     | 10987/031/001                               | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.,<br>Loughrea, Co. Galway, IRLANDE              |
| IE   | Domosedan Injection                  | Chlorhydrate de détomidine   | 10019/025/001                               | Pfizer Animal Health,<br>Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDE                                    |
| IE   | Domitor Injection                    | Chlorhydrate de médétomidine | 10019/026/001                               | Pfizer Animal Health,<br>Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDE                                    |
| IS   | Domosedan, vet.                      | Détomidine                   | 890003                                      | Orion Corporation,<br>Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLANDE                                   |
| IS   | Chanazine 2%, vet.                   | Xylazine                     | IS/2/01/003/02                              | Icepharma hf.,<br>Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDE                                      |
| IS   | Chanazine 10%, vet.                  | Xylazine                     | IS/2/01/003/01                              | Icepharma hf.,<br>Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDE                                      |
| IS   | Rompun, vet.                         | Xylazine                     | 691254                                      | Bayer HealthCare AG,<br>Animal Health Division, 51368, Leverkusen, ALLEMAGNE               |
| IT   | Sedivet                              | Romifidine                   | 102196                                      | Boehringer Ingelheim,<br>Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIE                      |
| IT   | Rompum                               | Xylazine                     | 100390032                                   | Bayer<br>Viale Certosa 130, 20156 Milan, ITALIE                                            |
| IT   | Rompum 2%                            | Xylazine                     | 100390018                                   | Bayer,<br>Viale Certosa 130, 20156 Milan, ITALIE                                           |
| IT   | Domosedan                            | Détomidine                   | 100102                                      | Orion                                                                                      |
| IT   | Domitor                              | Médétomidine                 | 100103                                      | Orion Corporation animal helth                                                             |
| LV   | Xylazine 2%                          | Xylazine                     | NRP/VFP-00544-05                            | Alfasan International B.V.,<br>Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS        |
| LV   | Domitor                              | Médétomidine                 | NRP/VFP-01453-07                            | Alfasan International B.V.,<br>Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS        |
| NL   | Sedivet                              | Romifidine                   | 7232                                        | Boehringer Ingelheim,<br>Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, PAYS-BAS                           |
| NL   | Xylalin                              | Xylazine                     | 3886                                        | CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAYS-BAS                                    |
| NL   | Rompun droog                         | Xylazine                     | 5407                                        | Bayer BV Animal Health,<br>Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAYS-BAS                         |

| Pays | Nom de fantaisie            | Principe actif               | Numéro d'autorisation de mise sur le marché | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché                                               |
|------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NL   | Rompun                      | Xylazine                     | 5409                                        | Bayer BV Animal Health,<br>Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAYS-BAS                              |
| NL   | Xylazine 5'+mg              | Xylazine                     | 7695                                        | Dopharma Research BV,<br>Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, PAYS-BAS                          |
| NL   | Aescoket Plus               | Xylazine, kétamine, atropine | 7986                                        | Aesculaap BV,<br>Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, PAYS-BAS                                        |
| NL   | Sedazine 20 Inj.            | Xylazine                     | 8066                                        | A.S.T. Farma BV,<br>Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, PAYS-BAS                                 |
| NL   | Rompun 2% Injectievloeistof | Xylazine                     | 8210                                        | Bayer BV Animal Health,<br>Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAYS-BAS                              |
| NL   | A.A. Xylazine P.I.          | Xylazine                     | 9759                                        | CEVA Santé BV,<br>Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAYS-BAS                                      |
| NL   | Xylazine 20 Inj.            | Xylazine                     | 10080                                       | Kepro BV,<br>Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, PAYS-BAS                                   |
| NL   | Xylasan 2% Pro Inj.         | Xylazine                     | 10253                                       | Alfasan Nederland BV,<br>Postbus 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS                                  |
| NL   | Chanazine 2%                | Xylazine                     | 7756                                        | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.,<br>Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDE       |
| NL   | Domosedan                   | Détomidine                   | 2973                                        | Pfizer Animal Health BV,<br>Postbus 37, 2900 AA Capell a/d IJssel, PAYS-BAS                     |
| NL   | Domosedan                   | Détomidine                   | 9713                                        | Equi Produits Holland BV,<br>Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAYS-BAS                        |
| NL   | Domosedan                   | Détomidine                   | 10032                                       | Equi Produits Holland BV,<br>Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAYS-BAS                        |
| NL   | Domosedan                   | Détomidine                   | 10131                                       | Equi Produits Holland BV,<br>Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAYS-BAS                        |
| NL   | Domosedan                   | Détomidine                   | 10295                                       | Novivet BV,<br>Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAYS-BAS                                |
| NL   | Domosedan                   | Détomidine                   | 10403                                       | Wirtz Farma BV,<br>Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAYS-BAS                            |
| NL   | Domitor                     | Médétomidine                 | 7823                                        | Pfizer Animal Health BV,<br>Postbus 37, 2900 AA Capell a/d IJssel, PAYS-BAS                     |
| NL   | Domitor                     | Médétomidine                 | 10354                                       | Wirtz Farma BV,<br>Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAYS-BAS                            |
| NO   | Sedivet vet                 | Romifidine                   | 0000/7913                                   | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH,<br>Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALLEMAGNE |
| NO   | Rompun vet                  | Xylazine                     | 0000/05588                                  | Bayer Healthcare AG,<br>Animal Health Division, 51368 Leverkusen, ALLEMAGNE                     |

| Pays | Nom de fantaisie                                     | Principe actif               | Numéro d'autorisation de mise sur le marché               | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché                                                                                                                                                    |
|------|------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PL   | Sedivet 1%                                           | Romifidine                   | P-1257/02                                                 | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH,<br>Binger Str. 173 D-55218 Ingelheim, ALLEMAGNE                                                                                                                 |
| PL   | Domosedan                                            | Chlorhydrate de détomidine   | P3-0505/98                                                | Orion Corporation Orion Pharma,<br>Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDE                                                                                                                     |
| PL   | Domitor                                              | Chlorhydrate de médétomidine | P2-0118/95                                                | Orion Corporation Orion Pharma,<br>Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDE                                                                                                                     |
| PT   | Romidys 1 mg/ml Solução Injectável para cães e gatos | Romifidine                   | 51498                                                     | Virbac S.A.<br>1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCE                                                                                                                             |
| PT   | Domitor                                              | Médétomidine                 | 50855P                                                    | Laboratórios Pzifer,<br>AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL                                                                                          |
| PT   | Domosedan                                            | Détomidine                   | 50820P                                                    | Laboratórios Pzifer,<br>AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL                                                                                          |
| PT   | Chanazine 2%                                         | Xylazine                     | 51188                                                     | Agrovete,<br>Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40<br>Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbonne, PORTUGAL                                                         |
| PT   | Rompun                                               | Xylazine                     | 4770                                                      | Bayer Portugal,<br>S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL                                                                                                                      |
| RO   | Xylazine 2% xylazine                                 | Xylazine                     | 161895/3 of 06.12.2002<br>(expiré)                        | ALFASAN INTERNATIONAL B.V.,<br>Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, PAYS-BAS                                                                                                                              |
| RO   | Domosedan                                            | Détomidine                   | 221972/2 of 23.01.2004<br>(valide jusqu'au<br>23.01.2009) | PFIZER GLOBAL MANUFACTURING,<br>Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE (Variation IA,1 –<br>pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ ROYAUME-UNI) |
| RO   | Domitor                                              | Médétomidine                 | 221972/3 of 23.01.2004<br>(valide jusqu'au<br>23.01.2009) | PFIZER GLOBAL MANUFACTURING,<br>Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE (Variation IA,1 –<br>pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ ROYAUME-UNI) |
| SE   | Sedivet vet.                                         | Chlorhydrate de romofidine   | 11753                                                     | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH<br>Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALLEMAGNE                                                                                                                   |
| SE   | Rompun vet.                                          | Chlorhydrate de xylazine     | 8534                                                      | Bayer HealthCare AG                                                                                                                                                                                  |
| SE   | Domosedan vet.                                       | Chlorhydrate de détomidine   | 10243                                                     | Orion Corporation<br>Box 65, 02101 Esbo, FINLANDE                                                                                                                                                    |
| SE   | Domitor vet.                                         | Chlorhydrate de médétomidine | 10574                                                     | Orion Corporation<br>Box 65, 02101 Esbo, FINLANDE                                                                                                                                                    |

| Pays | Nom de fantaisie                        | Principe actif               | Numéro d'autorisation de mise sur le marché | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché                                                           |
|------|-----------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SK   | Chanazine 2%                            | Xylazine                     | 96/174/00-S                                 | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDE                    |
| SL   | Chanazine 2%                            | Xylazine                     | 323-03-8/01-42                              | VET4VET Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIE                                                              |
| SL   | Domitor                                 | Médétomidine                 | 5363-783/2005                               | Pfizer Luxembourg SARL PFIZER,<br>podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIE             |
| SL   | Domosedan                               | Détomidine                   | 5363-959/2004                               | Pfizer Luxembourg SARL PFIZER,<br>podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIE             |
| UK   | Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection | Romifidine                   | 00015/4033                                  | Boehringer Ingelheim Ltd,<br>Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ROYAUME UNI                  |
| UK   | Domosedan 10 mg/ml Injection            | Chlorhydrate de détomidine   | 03649/4000                                  | Orion Corporation Orion Pharma,<br>Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDE                            |
| UK   | Domosedan 10 mg/ml Injection            | Chlorhydrate de détomidine   | 24939/4001                                  | Globalmed Ltd,<br>Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, ROYAUME UNI                      |
| UK   | Domosedan 10 mg/ml Injection            | Chlorhydrate de détomidine   | 20860/4005                                  | Quvera Ltd,<br>Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, ROYAUME UNI                                 |
| UK   | Domitor 1 mg/ml Solution for Injection  | Chlorhydrate de médétomidine | 03649/4001                                  | Orion Corporation Orion Pharma,<br>Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDE                            |
| UK   | Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)    | Chlorhydrate de médétomidine | 20860/4002                                  | Quvera Ltd,<br>Unit 8, Brember, Road Harrow, Middlesex HA2 8AX, ROYAUME UNI                                 |
| UK   | Chanazine 10% Solution for Injection    | Xylazine                     | 11990/4006                                  | Chanelle Animal Health Ltd,<br>7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ROYAUME UNI                               |
| UK   | Chanazine 2 % Solution for Injection    | Xylazine                     | 11990/4005                                  | Chanelle Animal Health Ltd,<br>7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ROYAUME UNI                               |
| UK   | Rompun 2% w/v Solution for Injection    | Xylazine                     | 00010/4093                                  | Bayer plc Animal Health Division,<br>Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire RG14 1JA, ROYAUME UNI |

**ANNEXE II**  
**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### 1. Introduction et contexte

Les produits énumérés à l'annexe I sont autorisés dans différents États membres pour une utilisation par voie parentérale et contiennent des agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2: romifidine, xylazine, détomidine ou médétomidine.

Ces produits sont utilisés pour la sédation ou l'analgésie chez différentes espèces. La plupart de ces produits se présentent sous forme de solutions injectables, et certains sous forme de poudre à diluer dans l'eau pour la préparation d'une solution injectable.

L'autorité d'enregistrement compétente pour les médicaments à usage vétérinaire des Pays-Bas *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (comité d'évaluation des médicaments) *Bureau Diergeneesmiddelen*, a notifié à l'EMA le 21 août 2006, conformément à l'article 78, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la directive 2004/28/CE, de son intention de modifier 21 autorisations de mise sur le marché. Ces autorisations concernent des médicaments vétérinaires qui contiennent comme principe actif un agoniste de l'adrénorécepteur alpha 2 (romifidine, xylazine, détomidine ou médétomidine) et qui sont autorisés pour une utilisation par voie parentérale (injectable). Les modifications visaient à ajouter à la documentation relative aux produits un ensemble de nouvelles mesures de précaution concernant la sécurité de l'utilisateur et des informations sur les réactions indésirables chez l'homme.

Les données de pharmacovigilance évaluées par l'autorité d'enregistrement compétente néerlandaise ayant entraîné son intention de modifier les autorisations consistent en un effet indésirable présumé (EIP) chez l'homme sur le système cardiovasculaire et le système nerveux central sur une période de trois jours après une auto-injection accidentelle de Sedivet, ayant fait l'objet d'une publication (référence: 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. Cas EudraVigilance Vétérinaire n° NLBBD 1368).

Sur la base de la notification transmise par l'autorité d'enregistrement compétente néerlandaise, les questions examinées par le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) étaient les mesures de précaution proposées suivantes:

Mesures de précaution:

1. En cas d'absorption orale ou d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui présenter la notice du médicament, mais NE PAS CONDUIRE de véhicule, car une sédation et des modifications de la pression artérielle peuvent survenir.
2. Éviter le contact avec la peau et porter des gants imperméables pour manipuler le produit.
3. Laver la peau exposée au produit avec de grandes quantités d'eau immédiatement après l'exposition.
4. En cas de projection accidentelle de produit dans les yeux, rincer abondamment à l'eau claire. Si l'irritation persiste, consulter un médecin.
5. Enlever les vêtements contaminés.
6. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler le produit.
7. CONSEIL AUX MEDECINS: <La substance> est un agoniste de l'adrénorécepteur alpha 2 dont la toxicité peut provoquer des effets cliniques, notamment une sédation, une dépression respiratoire et un coma, une bradycardie et de l'hypotension ou une hyperglycémie. Des arythmies ventriculaires ont également été rapportées. Un traitement de soutien est nécessaire, associé à une thérapie intensive appropriée.

De plus, l'information suivante concernant les effets indésirables chez l'homme été étudiée par le CVMP:

- Irritation, sensibilisation, dermatite de contact et effets systémiques ne peuvent être exclus après un contact avec la peau.

Au cours de sa réunion du 12 au 14 septembre 2006, le CVMP a lancé une procédure d'évaluation de la question au titre de l'article 78, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE pour ces produits. Le CVMP a accepté le 14 septembre 2006 de communiquer les mesures de précaution proposées et les informations relatives aux effets indésirables chez l'homme aux titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) concernés. Ces derniers ont été invités à soumettre leurs commentaires et à justifier toute contre-proposition avant le 16 octobre 2006.

Les données de pharmacovigilance évaluées comprenaient l'effet indésirable présumé (EIP) chez l'être humain (ayant fait l'objet d'une publication), qui fait état d'effets sur le système cardiovasculaire et le système nerveux central (Hoyer, M.J., 2006). De plus, toutes les données relevant de la propriété exclusive soumises par les TAMM ont été évaluées à l'appui des produits examinés dans ces études. En outre, les résultats de l'issue d'une étude européenne des agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2 ont été pris en compte.

Le CVMP a également considéré d'autres données à la disposition du public pour l'évaluation scientifique.

Le 3 juin 2008, la Commission Européenne a demandé au comité d'achever la procédure, pour prendre en compte la totalité des autorisations de mise sur le marché des 21 produits notifiés dans l'ensemble de l'UE.

Suite à cette demande, le CVMP a relancé la procédure lors de sa réunion du 15 au 17 juillet 2008, pour évaluer les produits indiqués par les États membres. Les TAMM ont été invités à soumettre leurs commentaires et à justifier toute contre-proposition avant le 16 septembre 2008. Aucune nouvelle donnée substantielle n'a été soumise.

En conséquence, lors de sa réunion plénière de juillet 2008, le CVMP a accepté le 16 juillet 2008 d'achever la procédure au titre de l'article 78 de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, pour toutes les autorisations de mise sur le marché détenues dans l'UE pour les 21 produits contenant des agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2 notifiés initialement et de réviser en fonction l'avis initial rendu antérieurement.

Une liste révisée des questions adressées aux titulaires des autorisations de mise sur le marché concernés a été adoptée le 16 juillet 2008.

## **2. Discussion**

Les mesures de précaution proposées concernent différentes inquiétudes quant à la sécurité de l'utilisateur. Ces mesures visent l'effet systémique sédatif et hypotenseur, le contact avec la peau, le contact avec les yeux et les risques pour la femme enceinte. Le conseil aux médecins donne la liste des effets cliniques potentiels et le traitement suggéré.

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle concernant un autre produit, Sedaxylan, contenant un agoniste de l'adrénorécepteur alpha 2, une évaluation de la sécurité de l'utilisateur a été réalisée. Elle a eu pour résultat un ensemble de mesures de précaution, qui ont été acceptées par tous les États membres concernés et par le demandeur à ce moment-là.

L'ensemble des mesures de précaution a ensuite servi de base aux propositions faites par l'autorité d'enregistrement compétente néerlandaise pour la présente procédure lancée au titre de l'article 78 de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée.

Chaque mesure de précaution proposée et les informations sur les effets indésirables chez l'homme sont évaluées séparément ci-dessous.

## 2.1 Effet systémique sur la sédation et l'hypotension

Bien que l'exposition exacte (dose) par injection accidentelle pour l'effet indésirable rapporté chez l'homme (Hoyer, M.J., 2006) ne fût pas connue, il a été conclu que les effets cliniques observés - *le jour 1, perte de conscience (réversible), hallucinations, rythme cardiaque lent et pression sanguine faible, vasoconstriction et vasodilatation, ainsi que, le jour 2, somnolence, légers maux de tête, perte de mémoire et fatigue* – peuvent être attribués au produit (Sedivet). L'exposition maximale a été estimée à 0,3 ml de Sedivet (3 mg de romifidine). Aucune exposition orale n'a été rapportée.

Le CVMP a par ailleurs étudié les résumés des rapports publiés sur les limites maximales de résidus (LMR) pour la xylazine, la détomidine et la romifidine. Dans la mesure où des effets systémiques peuvent survenir pour des doses relativement faibles de romifidine chez les êtres humains (0,2 mg/personne), le CVMP a conclu que les effets ressentis par une personne s'étant accidentellement injecté une dose maximale de 0,3 ml de Sedivet (3 mg de romifidine) pourraient être liés au principe actif du produit. La xylazine a induit une sédation, un relâchement musculaire et une analgésie après une dose intraveineuse unique de 0,27 ou 0,68 mg/kg de poids corporel (p.c.), de même qu'après une dose orale unique de 0,54 mg/kg de p.c. La médétomidine, structurellement apparentée à la détomidine, a provoqué une hypotension et une sédation à la dose intraveineuse de 0,67 µg/kg de p.c., effets qui se sont prolongés au moins 8 heures, comme rapporté dans le résumé du rapport sur les LMR pour la détomidine.

Le CVMP a jugé justifiée l'extrapolation des mises en garde proposées à d'autres agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2, car toutes ces substances ont les mêmes modes d'action pharmacologique et parce que plusieurs de ces substances se sont avérées produire les mêmes effets chez les être humains.

Les mesures de précaution proposées ont été jugées pertinentes et proportionnées, car elles sont en rapport avec les effets cliniques, dont on peut s'attendre à ce qu'ils dépendent de la quantité injectée ou ingérée, et parce qu'elles soulignent l'un des principaux dangers auquel est exposé un vétérinaire après une auto-injection ou une ingestion d'un tel produit, à savoir un effet sédatif associé la conduite d'un véhicule.

Par conséquent, le CVMP a formulé la recommandation suivante:

En cas d'absorption orale ou d'injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui présenter la notice, mais NE PAS CONDUIRE de véhicule, car une sédation et des modifications de la pression sanguine peuvent survenir.

## 2.2 Contact avec la peau

Aucune information sur l'exposition cutanée n'était disponible dans le cas rapporté d'effet indésirable chez l'homme (Hoyer, M.J., 2006).

Dans la procédure de reconnaissance mutuelle concernant Sedaxylan, une évaluation de la sécurité de l'utilisateur a été réalisée. De façon générale, il a été conclu que le chlorhydrate de xylazine est modérément irritant pour la peau humaine après une exposition prolongée, bien qu'aucun rapport ne fût cependant disponible, ni sur l'irritation cutanée, ni sur la sensibilisation par la xylazine. Il a été conclu que des effets systémiques après une exposition cutanée ne pouvaient être exclus. Il en a résulté la formulation proposée, qui a été acceptée par tous les États membres concernés et par le demandeur.

Dans les résumés des rapports sur les LMR pour la xylazine et la romifidine, il est déclaré que le pouvoir sensibilisant des composés pour la peau n'a pas été testé. Le résumé du rapport sur les LMR pour la détomidine ne mentionne pas cet élément. Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour un médicament à usage humain Catapressan contenant l'agoniste de l'adrénorécepteur alpha 2 clonidine (solution injectable et comprimés), les effets indésirables cutanés après une exposition par une voie inconnue sont mentionnés comme étant les suivants: éruption cutanée, urticaire, prurit et perte de cheveux, avec un taux d'incidence entre 1/100 et 1/10 000 patients.

Le CVMP a étudié les informations fournies par un TAMM concernant les caractéristiques du produit liées à la sensibilisation et la dermatite de contact. Ces effets n'ont jamais été observés après l'utilisation du produit (détomidine). Par référence aux informations sur l'hypersensibilité de contact à la détomidine et à 10 études après exposition sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, le TAMM a conclu que le risque de sensibilisation et de dermatite de contact est minime.

Le CVMP a également examiné les données relevant de la propriété exclusive fournies par un autre TAMM concernant trois des produits.

Après examen de toutes les données disponibles, le CVMP a conclu que les mesures de précaution proposées concernant le contact cutané semblent appropriées. En l'absence de données suffisantes sur les études des effets indésirables chez l'homme, le CVMP n'a pas soutenu une recommandation concernant l'ajout d'informations relatives à l'irritation, la sensibilisation, la dermatite de contact et les effets systémiques après un contact avec la peau. De plus, l'article 78 de la directive 2001/82/CE ne s'applique qu'à l'ajout de mesures de précaution dans cette procédure.

La recommandation de porter des gants lors de la manipulation d'un tel produit a été considérée comme peu pratique pour le vétérinaire. La recommandation de laver immédiatement la peau exposée a cependant été considérée comme une mesure rationnelle et proportionnée, tout comme le conseil d'enlever les vêtements contaminés, en l'absence d'études d'une exposition prolongée chez l'homme.

En conclusion, le CVMP a accepté les recommandations suivantes:

Éviter le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses.

Laver immédiatement la peau exposée après l'exposition avec de grandes quantités d'eau.

Enlever les vêtements contaminés qui sont en contact direct avec la peau.

### **2.3 Contact avec les yeux**

Aucune information sur l'exposition des yeux n'était disponible dans le cas rapporté d'effet indésirable chez l'homme (Hoyer, M.J., 2006).

Le CVMP a considéré des données à la disposition du public sur la toxicité systémique après une exposition oculaire au chlorhydrate de xylazine chez l'homme, sur la toxicité cornéenne de la xylazine et de la clonidine en association avec la kétamine chez le rat, ainsi que sur la cataracte aiguë réversible induite par la xylazine et par l'anesthésie par l'association kétamine-xylazine chez le rat et la souris.

Une absorption systémique de xylazine a été rapportée chez une personne après une exposition oculaire par irrigation des yeux avec de la xylazine. Ces résultats ont été considérés comme pertinents pour l'exposition plus normale survenant dans une situation où le médicament peut gicler accidentellement dans les yeux, par exemple quand une aiguille se détache d'une seringue.

Il a été estimé qu'il est difficile d'évaluer si les résultats relatifs aux effets cornéens de la xylazine dans les études utilisant des souris et des rats sont pertinents pour l'homme. Les résultats ont toutefois été jugés suffisants pour étayer une mise en garde contre l'exposition des yeux et un conseil sur les gestes à faire en cas d'exposition des yeux.

Après avoir examiné les données et les commentaires des TAMM, le CVMP a accepté la recommandation suivante:

En cas de contact accidentel du produit avec les yeux, rincer abondamment à l'eau claire. Si des symptômes se manifestent, consulter un médecin.

## 2.4 Risques pour la femme enceinte

Aucune information sur les risques pour la femme enceinte n'était disponible dans le cas rapporté d'effet indésirable chez l'homme (Hoyer, M.J., 2006).

Le CVMP a examiné les données publiées sur les effets du chlorhydrate de xylazine sur la pression intra-utérine chez la vache, l'effet oxytocique de la xylazine sur l'utérus canin, les effets de la détomidine, de la romifidine et de la xylazine sur la pression intra-utérine et la sédation chez le cheval, ainsi que les effets de la xylazine sur la pression intra-utérine, le flux sanguin sanguine utérin, les fonctions cardiovasculaire et pulmonaire maternelles et fœtales chez la chèvre gravide.

Il est bien connu que la xylazine exerce un effet de type oxytocine sur l'utérus. L'effet est mentionné dans le RCP de Sedaxylan, sous forme de mise en garde contre l'utilisation chez des animaux en fin de gestation, en particulier la vache et la chatte. De plus, dans le RCP de Sedaxylan, il est déclaré qu'aucun effet tératogène ni fœtotoxique n'a été démontré.

Par référence au résumé du rapport sur les LMR pour la détomidine, les effets de cette dernière sur la vache gravide semblaient moindres par rapport à ceux décrits pour la xylazine mais, chez le cheval traité par 20 µg/kg p.c., 4 gestations sur 10 présentaient diverses anomalies dont la signification n'était pas claire. Dans le résumé du rapport sur les LMR pour la détomidine, deux études orales de tératologie ont été mentionnées (rat et lapin). Dans l'étude menée sur le lapin, la détomidine s'est avérée non tératogène et non fœtotoxique jusqu'à la dose de 2 mg/kg p.c. La NOEL était de 0,5 mg/kg de p.c. par jour, sur la base de la toxicité maternelle. Dans l'étude réalisée chez le rat, une NOEL de 0,1 mg/kg de p.c. par jour était basée sur la toxicité foetale et maternelle et sur la tératogénicité. Ces doses sont toutes deux supérieures à la NOEL pour des effets pharmacologiques aigus.

Dans le RCP du médicament Catapresin, il est déclaré que le principe actif traverse la barrière placentaire. Precedex est un produit contenant de la dexmédétomidine, l'énantiomère actif de la médétomidine, qui est autorisée pour une utilisation chez l'homme aux États-Unis. Les informations sur l'étiquetage approuvé pour la demande américaine d'AMM (NDA ou *New Drug Application*) pour Precedex et mentionnant que la dexmédétomidine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus ont été étudiées. Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. La sécurité de Precedex pendant le travail et l'accouchement n'a pas été étudiée. Cependant, aucun effet tératogène n'a été observé après l'administration de dexmédétomidine à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 200 µg/kg chez des rats du jour 5 au jour 16 de la gestation et à des doses intraveineuses allant jusqu'à 96 µg/kg chez des lapins du jour 6 au jour 18 de la gestation. Cependant, une toxicité fœtale, comme le montre une augmentation des pertes post-implantatoires et une réduction du nombre de rats vivants, a été observée chez les rats ayant reçu une dose sous-cutanée de 200 µg/kg. Dans une autre étude de la reproduction, dans laquelle la dexmédétomidine était administrée par voie sous-cutanée à des rattes gravides du jour 16 de la gestation jusqu'à l'allaitement, elle a occasionné une baisse du poids des rats aux doses de 8 et 32 µg/kg, ainsi qu'une toxicité foetale et embryocide dans la descendance de seconde génération à la dose de 32 µg/kg. De plus, il a été déclaré que l'on ne sait pas si Precedex est excrété dans le lait humain.

Après considération des données disponibles, le CVMP a reconnu la pertinence de cette mesure de précaution et a recommandé la formule suivante:

Si des femmes enceintes manipulent le produit, elles doivent prendre des précautions spéciales pour ne pas s'auto-injecter le produit, car il peut provoquer des contractions utérines et une diminution de la pression sanguine foetale après une exposition systémique accidentelle.

## 2.5 Conseil aux médecins

Le CVMP a estimé que le conseil aux médecins proposé énumère les effets pharmacologiques les plus fréquents des agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2, comme cela peut également être extrait des résumés de rapports sur les LMR mentionnés au paragraphe 2.1.

Il a été déclaré que des arythmies ventriculaires ont été rapportées, probablement après une auto-injection accidentelle, mais le rapport publié sur les effets indésirables chez l'homme n'en fait pas état (Hoyer, M.J., 2006). La phrase a clairement été considérée comme une mesure de précaution applicable à tous les agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2 et, par conséquent, elle n'est pas liée à un produit ou une substance spécifique. Cela est considéré comme une façon appropriée d'exprimer un tel conseil aux médecins.

Il a été considéré que le terme de toxicité implique une surdose et, comme cela ne sera pas toujours le cas, il a été convenu de le modifier.

Le CVMP a également considéré une recommandation visant à inclure la suggestion d'un antidote (atipamézole) non approuvé pour une utilisation chez l'homme et, bien que n'étant pas favorable à la recommandation d'un traitement qui n'est utilisé qu'à titre expérimental, a conclu que les symptômes doivent être traités symptomatiquement.

Après avoir examiné la question, le CVMP a décidé de la recommandation suivante:

<La substance> est un agoniste de l'adrénorécepteur alpha 2; les symptômes apparaissant après son absorption peuvent consister en effets cliniques incluant une sédation dose-dépendante, une dépression respiratoire, une bradycardie, une hypotension, une sécheresse de la bouche et une hyperglycémie. Des arythmies ventriculaires ont également été rapportées.

Les symptômes respiratoires et hémodynamiques doivent être traités symptomatiquement.

## 3. Conclusions

Le CVMP, ayant considéré le risque pour la santé humaine, les mesures de précaution proposées et les informations sur les effets indésirables chez l'homme à la lumière des données disponibles, a conclu que les informations suivantes doivent apparaître dans la documentation du produit pour les médicaments en question dans un délai raisonnable:

1. En cas d'absorption orale ou d'injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui présenter la notice, mais NE PAS CONDUIRE de véhicule, car une sédation et des modifications de la pression sanguine peuvent survenir.
2. Éviter le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses.
3. Laver immédiatement la peau exposée après l'exposition avec de grandes quantités d'eau.
4. Enlever les vêtements contaminés qui sont en contact direct avec la peau.
5. En cas de contact accidentel du produit avec les yeux, rincer abondamment à l'eau claire. Si des symptômes se manifestent, consulter un médecin.
6. Si des femmes enceintes manipulent le produit, elles doivent prendre des précautions spéciales pour ne pas s'auto-injecter le produit, car il peut provoquer des contractions utérines et une diminution de la pression sanguine foetale après une exposition systémique accidentelle.
7. Conseil aux médecins:  
<La substance> est un agoniste de l'adrénorécepteur alpha 2; les symptômes apparaissant après son absorption peuvent consister en effets cliniques incluant une sédation dose-dépendante, une dépression respiratoire, une bradycardie, une hypotension, une sécheresse de la bouche et une hyperglycémie. Des arythmies ventriculaires ont également été rapportées. Les symptômes respiratoires et hémodynamiques doivent être traités symptomatiquement.

Le CVMP a conclu que les déclarations générales recommandées pour les mesures de précaution sont des recommandations finales faites en réponse à la notification reçue de la part des Pays-Bas. En conclusion, les mesures de précaution doivent apparaître dans la documentation du produit pour les médicaments vétérinaires concernés qui contiennent des agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2.

De plus, le CVMP recommande l'inclusion des déclarations acceptées pour les mesures de précaution concernant les agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2 dans la ligne directrice correspondante sur le Résumé des Caractéristiques du Produit, à mettre en œuvre conformément au cadre juridique national.

Le CVMP a conclu que ces recommandations scientifiques concernant les mesures de précaution s'appliquent également aux autres produits injectables contenant des agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2.

Enfin, ayant considéré l'urgence de la question, le CVMP a conclu que, dans la mesure où les produits contenant des agonistes de l'adrénorécepteur alpha 2 sont commercialisés depuis longtemps, bien que ces nouvelles déclarations soient clairement requises, des mesures urgentes n'ont pas été jugées proportionnées.