

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. Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDE
AT	Domosedan	Détomidine	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAYS-BAS
AT	Domitor	Médétomidine	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAYS-BAS
BE	Rompun 2%	Chlorhydrate de xylazine	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIQUE
BE	Rompun Droge Stof	Chlorhydrate de xylazine	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIQUE
BE	Domosedan 10mg/ml	Chlorhydrate de détomidine	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE
BE	Domitor 1mg/ml	Chlorhydrate de médétomidine	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE
BE	Sedivet 10mg/ml	Chlorhydrate de romofidine	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, 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., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIQUE
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Chlorhydrate de xylazine	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS
CZ	Sedivet 1%	Chlorhydrate de romofidine	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALLEMAGNE
CZ	Domosedan inj.	Chlorhydrate de détomidine	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIQUE
DE	Sedivet	Chlorhydrate de romofidine	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, ALLEMAGNE
DE	Rompun TS	Chlorhydrate de xylazine	6293723.00.00	Bayer, Vital GmbH, 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, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, ALLEMAGNE
DE	Domitor	Chlorhydrate de médétomidine	32457.00.00	Pfizer GmbH, 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, 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., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelone, ESPAGNE
ES	Domosedan	Chlorhydrate de détomidine	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPAGNE
ES	Domitor	Chlorhydrate de médétomidine	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid), ESPAGNE
FI	Rompun vet	Chlorhydrate de xylazine	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANY
FI	Domosedan	Chlorhydrate de détomidine	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLANDE
FI	Domitor vet	Chlorhydrate de médétomidine	9501	Orion oyj, 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., 1123 Budapest Alkotás u. 50, HONGRIE
HU	Domosedan	Chlorhydrate de détomidine	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, HONGRIE
HU	Domitor	Chlorhydrate de médétomidine	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 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., 3449 JA Woerden, PAYS-BAS
IE	Sedivet	Romifidine	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ROYAUME UNI
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xylazine	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDE
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazine	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRLANDE
IE	Domosedan Injection	Chlorhydrate de détomidine	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDE
IE	Domitor Injection	Chlorhydrate de médétomidine	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRLANDE
IS	Domosedan, vet.	Détomidine	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLANDE
IS	Chanazine 2%, vet.	Xylazine	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDE
IS	Chanazine 10%, vet.	Xylazine	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ISLANDE
IS	Rompun, vet.	Xylazine	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, ALLEMAGNE
IT	Sedivet	Romifidine	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALIE
IT	Rompum	Xylazine	100390032	Bayer Viale Certosa 130, 20156 Milan, ITALIE
IT	Rompum 2%	Xylazine	100390018	Bayer, 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., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS
LV	Domitor	Médétomidine	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS
NL	Sedivet	Romifidine	7232	Boehringer Ingelheim, 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, 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, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAYS-BAS
NL	Xylazine 5+mg	Xylazine	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, PAYS-BAS
NL	Aescoket Plus	Xylazine, kétamine, atropine	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, PAYS-BAS
NL	Sedazine 20 Inj.	Xylazine	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, PAYS-BAS
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xylazine	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, PAYS-BAS
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xylazine	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, PAYS-BAS
NL	Xylazine 20 Inj.	Xylazine	10080	Kepto BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, PAYS-BAS
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xylazine	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, PAYS-BAS
NL	Chanazine 2%	Xylazine	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRLANDE
NL	Domosedan	Détomidine	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAYS-BAS
NL	Domosedan	Détomidine	9713	Equi Produits Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAYS-BAS
NL	Domosedan	Détomidine	10032	Equi Produits Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAYS-BAS
NL	Domosedan	Détomidine	10131	Equi Produits Holland BV, Hermelijnkoog 44, 1822 CB Alkmaar, PAYS-BAS
NL	Domosedan	Détomidine	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAYS-BAS
NL	Domosedan	Détomidine	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAYS-BAS
NL	Domitor	Médétomidine	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, PAYS-BAS
NL	Domitor	Médétomidine	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, PAYS-BAS
NO	Sedivet vet	Romifidine	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALLEMAGNE
NO	Rompun vet	Xylazine	0000/05588	Bayer Healthcare AG, 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, Binger Str. 173 D-55218 Ingelheim, ALLEMAGNE
PL	Domosedan	Chlorhydrate de détomidine	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDE
PL	Domitor	Chlorhydrate de médétomidine	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLANDE
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidine	51498	Virbac S.A. 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCE
PT	Domitor	Médétomidine	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Détomidine	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2%	Xylazine	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40 Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbonne, PORTUGAL
PT	Rompun	Xylazine	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2% xylazine	Xylazine	161895/3 of 06.12.2002 (expiré)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, Ja Woerden, PAYS-BAS
RO	Domosedan	Détomidine	221972/2 of 23.01.2004 (valide jusqu'au 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ ROYAUME-UNI)
RO	Domitor	Médétomidine	221972/3 of 23.01.2004 (valide jusqu'au 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIQUE (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ ROYAUME-UNI)
SE	Sedivet vet.	Chlorhydrate de romofidine	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH 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 Box 65, 02101 Esbo, FINLANDE
SE	Domitor vet.	Chlorhydrate de médétomidine	10574	Orion Corporation 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. 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, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIE
SL	Domosedan	Détomidine	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIE
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidine	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, ROYAUME UNI
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Chlorhydrate de détomidine	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDE
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Chlorhydrate de détomidine	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton, Essex IG10 1LH, ROYAUME UNI
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Chlorhydrate de détomidine	20860/4005	Quvera Ltd, 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, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLANDE
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Chlorhydrate de médétomidine	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember, Road Harrow, Middlesex HA2 8AX, ROYAUME UNI
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazine	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ROYAUME UNI
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazine	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, ROYAUME UNI
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xylazine	00010/4093	Bayer plc Animal Health Division, 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.