

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**ИМЕ, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ,
ЖИВОТИНСКИ ВИДОВЕ, ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Държава-членка	Заявител или притежател на разрешението за употреба	Търговско име	Лекарствена форма	Количество	Животински вид	Честота и път на въвеждане	Препоръчителна доза
Нидерландия, Белгия, Германия, Испания, Италия, Обединеното кралство и Франция	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Нидерландия + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Таблетки	50 мг	Женски кучета	Само перорално, да се прилага с храна	Препоръчителната начална доза е 2 мг Ephedrine HCl на кг телесно тегло на ден, разделена на две дози.

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Въведение и предистория

Enurase 50 е одобрен за пръв път в Нидерландия на 15 септември 2000 г. Процедурата за взаимно признаване е започната на 20 юни 2006 г. между Нидерландия като референтна държава-членка и Белгия, Германия, Испания, Италия, Обединеното кралство и Франция като заинтересовани държави-членки. Молбата е подадена в съответствие с член 12.3 на Директива 2001/82/ЕО като самостоятелно заявление.

На 90-ия ден от процедурата за взаимно признаване, 27 септември 2006 г., Италия и Франция не успяват да се споразумеят относно даването на разрешение, защото преценяват, че има потенциални сериозни рискове за здравето на животните. Въпросът е отнесен към CMD(v) (Координационна група за процедурата за взаимно признаване и за децентрализираната процедура) за 60-дневна процедура в съответствие с член 33(1) на Директива 2001/82/ЕО, както е изменена. Тази процедурата завършва на 28 ноември 2006 г. Към 60-ия ден на процедурата в CMD(v) не се постига съгласие, тъй като Италия и Франция поддържат своите опасения. Вследствие на това въпросът е отнесен към CVMP.

Франция счита, че анализът на ползите и рисковете е неблагоприятен за животното, ако нежеланите реакции (в много редки случаи предсърдна фибриляция и тахикардия) се преценяват спрямо потенциалните ползи при ефикасното лечение на инконтиненция.

Италия може да одобри заявлението с промяна във формулировката в Кратката характеристика на продукта.

На своето заседание през декември 2006 г. CVMP започва процедура по отнасяне съгласно член 33(4) на Директива 2001/82/ЕО, както е изменена, за Enurase 50. Притежателят на разрешението за употреба трябва да предостави всички данни в подкрепа (предклинична и клинична документация, включително докладите на експертите, както и проведените проучвания за ефикасност и поносимост), за да оправдае положителното съотношение полза/риск за третираното животно.

2. Обсъждане

Поради силно ограничените възможности за лечение, поради съществуващия висок риск от евтаназия, ако лечението не успее или е недостъпно, ефедрин е друго възможно вещество – Prosalin вместо Enurase и обратното, като се има предвид, че симпатикомиметичното лечение на уринарна инконтиненция е доста по-добро от хормоналното лечение (алтернатива е хирургическата терапия, като колпосуспензия, уретропексия и ендоскопска инжекция на колаген в случаите на неподатливост). Предложената доза от 1-3 мг Ephedrine HCl/kg/ден, разделена на две дози, е ефикасна и безопасна, но някои животни могат да се нуждаят от по-голяма доза, което е свързано с различия в реакцията към ефедрин при отделните животни. Действително лечението не е успешно при всички животни, но нивото на ефикасност е такова, че има полза от лечението.

Като се има предвид ползата от лечението, както и относително ниското ниво на нежеланите реакции, видно от PMS проучванията, съотношението полза/риск се счита за благоприятно.

Enurase е официално одобрен от 2000 г. (предлага се от 1995 г. в Нидерландия). От 1998 г. се провеждат постмаркетингови проучвания, както и редовно наблюдение на нежеланите реакции чрез система от често задавани въпроси.

Няма съмнение, че лечението на кучета с Enurase може да включва проявата на нежелани реакции поради специфичното действие на ефедрин. Прилагането на препарати и дози, предназначени за хора, и придобити от съставни лекарства, съдържащи ефедрин, представляват много по-опасна алтернатива за лечение на уринарна инконтиненция при кучетата, ако

продуктът с разрешение за употреба и доказана ефикасност в референтната държава-членка не се предлага на пазара от много години.

Данните, предоставени от заявителя, показват, че Enurase 50 е ефикасен лекарствен продукт за лечение на уринарна инконтиненция при женски кучета, на които е приложена овариохистеректомия.

Относно безопасността изглежда, че продуктът не създава значим риск за младите и здрави животни. Все пак в Европа овариохистеректомията се прилага най-често при женски кучета на средна и напреднала възраст. Като се има предвид, че уринарната инконтиненция може да се прояви дори няколко години след операцията, може да се предположи, че Enurase ще се използва предимно при по-стари животни, по-често страдащи от сърдечно-съдови, чернодробни, бъбречни и други заболявания. Въпреки че влиянието на възрастта не е взето под внимание в проучванията на търпимостта, то е отчетено в проучванията на ефикасността и в постмаркетинговите проучвания. По отношение на сърдечната дисфункция, която е един от критериите за изключване, проучванията не дават информация за прилагане на продукта при животни с такова състояние, но също така няма и данни, че пациенти със сърдечни проблеми не трябва да бъдат лекувани с веществото. Възможният риск, свързан с употребата на ефедрин при тази група животни, може да бъде намален чрез подходящи мерки на управление.

3. Заключение и препоръка

В отговор на въпросите, свързани с токсичността, заявителят твърди, че поради фармакологичния ефект на ефедрин и различията в интензивността на рецепторите при отделните индивиди, не може да се определи безопасна граница и повишаването на дозите се свързва с повишена интензивност и честота на известните нежелани реакции. Това заключение е прието. Въпреки че данните за токсичността при лекуваното животно са оскъдни, нежеланите реакции, свързани с лечението с ефедрин, са добре познати от прилагането му при хора, а и заявителят е предоставил постмаркетингова информация относно прилагането му при кучета. За нивото на препоръчителната доза, която според Кратката характеристика на продукта трябва да се определя индивидуално, безопасността може да бъде гарантирана в разумни граници.

По отношение на свързаните сърдечно-съдови болести Кратката характеристика на продукта трябва да бъде променена в точка 4.5 и да се включи изречението „преди да се започне лечение с Enurase 50, сърдечно-съдовата функционалност на кучето трябва да бъде внимателно оценена, а по време на лечението – да бъде периодично контролирана”.

В данните за ефикасността има някои недостатъци, за които наличните данни са откъслечни. Все пак проучването, в което Enurase 50 е сравняван с Propaline (ACE129802), е убедително, въпреки че не е направен анализ за непълноценност. Първичните резултати показват добър ефект в тестваните и контролните групи (87% срещу 85,5%) – ефект, който би могъл да бъде и по-добър при лечението на нелекувани преди това животни (93.7% срещу 88,9%). Тези данни изглеждат много убедителни, ако се сравнят с 20% при животните, лекувани успешно с плацебо в проучване ACE129801 .

CVMP заключава, че съотношението полза/риск за този продукт е благоприятно.

Валидната понастоящем Кратка характеристика на продукта, опаковката и листовката са окончателните текстове, постигнати по време на процедурата на Координационната група със следното изменение:

Точка 4.5 на Кратката характеристика на продукта и точка 12 от листовката:

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Сърдечносъдовата функция на кучето трябва да бъде внимателно оценена преди започване на лечението с Enigase 50 и следва да бъде контролирана периодично по време на лечението.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я)

Сърдечносъдовата функция на кучето трябва да бъде внимателно оценена преди започване на лечението с Enigase 50 и следва да бъде контролирана периодично по време на лечението.