

ANHANG I

**BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES ARZNEIMITTELS, TIERART,
ART DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Tierart	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Niederlande, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Vereinigtes Königreich.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Niederlande + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletten	50 mg	Hündinnen	Nur zur oralen Verabreichung; muss mit dem Futter verabreicht werden.	Empfohlene Anfangsdosis: 2 mg Ephedrin HCl pro kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf zwei orale Dosen.

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einleitung und Hintergrund

Enurace 50 wurde am 15. September 2000 zuerst in den Niederlanden zugelassen. Am 29. Juni 2006 wurde ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure - MRP) mit den Niederlanden als Referenzmitgliedstaat und Belgien, Deutschland, Spanien, Frankreich, Italien und dem Vereinigten Königreich als betroffenen Mitgliedstaaten eingeleitet. Der Antrag erfolgte in Übereinstimmung mit Artikel 12 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG als eigenständiger Antrag.

Am 27. September 2006, dem Tag 90 des MRP, konnten sich Frankreich und Italien nicht auf eine Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen einigen, da sie der Ansicht waren, dass schwere potenzielle Risiken für die Tiergesundheit bestehen. Die Angelegenheit wurde an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren (CMD(v)) verwiesen, um ein 60-tägiges Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG in ihrer geänderten Fassung einzuleiten. Das Verfahren endete am 28. November 2006. Bis zum Tag 60 konnte die CMD(v) keine Einigung in dieser Angelegenheit erzielen, da Frankreich und Italien an ihren Bedenken festhielten. Infolgedessen wurde die Angelegenheit an den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) verwiesen.

Frankreich erachtet die Nutzen-Risiko-Analyse für das Tier als ungünstig, wenn man die Nebenwirkungen (in sehr seltenen Fällen Vorhofflimmern und Tachykardie) gegenüber den möglichen Vorteilen einer wirksamen Inkontinenzbehandlung abwägt.

Italien könnte den Antrag mit überarbeitetem Wortlaut in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) akzeptieren.

In seiner Sitzung im Dezember 2006 leitete der CVMP ein Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG in ihrer geänderten Fassung für Enurace 50 ein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte sämtliche unterstützenden Daten (vorklinische und klinische Dokumentation einschließlich der Expertenberichte und der durchgeführten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudien) vorlegen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die behandelten Tiere zu rechtfertigen.

2. Diskussion

Aufgrund der sehr stark eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten und des hohen Euthanasierisikos bei Fehlschlägen der Behandlung oder wenn die Behandlung nicht bezahlbar ist, ist Ephedrin eine Substanz einer weiteren Option – Propalin anstelle von Enurace und *vice versa*, in Anbetracht dessen, dass die sympathomimetische Behandlung von Harninkontinenz weitaus besser ist als eine hormonelle Behandlung (eine Alternative sind Operationen wie Kolposuspension, Urethropexie sowie die endoskopische Injektion von Kollagen bei refraktären Fällen). Die vorgeschlagene Dosis von 1-3 mg Ephedrin HCl/kg/Tag, aufgeteilt in zwei orale Dosen, ist wirksam und sicher; allerdings benötigen manche Tiere eine höhere Dosis, was mit individuellen Unterschieden beim Ansprechen auf Ephedrin zusammenhängt. Daher ist die Behandlung tatsächlich nicht bei allen Tieren erfolgreich, die Wirksamkeit ist jedoch derart, dass die Behandlung als vorteilhaft gilt.

Unter Berücksichtigung der Behandlungsvorteile und der relativ geringen Rate an Nebenwirkungen, die aus den PMS-Studien hervorgehen, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis als günstig erachtet.

Enurace ist seit dem Jahr 2000 offiziell zugelassen (und seit 1995 in den Niederlanden erhältlich). Seit 1998 wurden Studien nach dem Inverkehrbringen sowie eine regelmäßige Überwachung der Nebenwirkungen anhand des FAQ-Systems durchgeführt.

Es besteht kein Zweifel daran, dass die Behandlung von Hunden mit Enurace zu einem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann, die auf die besondere Aktivität von Ephedrin zurückzuführen sind. Die

Verwendung von Präparaten, die für den Menschen bestimmt sind, oder von Dosierungsarten aus Apothekenmischungen, die Ephedrin enthalten, stellen eine weitaus gefährlichere Alternative zur Behandlung der Harninkontinenz bei Hunden dar, wenn das Präparat mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen und einer über viele Jahre nachgewiesenen wirksamen Anwendung im RMS nicht erhältlich ist.

Die vom Antragsteller vorgelegten Daten belegen, dass Enurace 50 ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Harninkontinenz bei Hündinnen mit erfolgter Ovariohysterektomie ist.

Was die Sicherheit angeht, scheint das Präparat für junge und gesunde Tiere kein größeres Risiko darzustellen. In Europa wird die Ovariohysterektomie jedoch vor allem bei Hündinnen mittleren Alters und alten Hündinnen durchgeführt. Wenn man berücksichtigt, dass Harninkontinenz selbst mehrere Jahre nach der Operation noch auftreten kann, könnte man meinen, dass Enurace hauptsächlich bei älteren Hündinnen zum Einsatz kommen dürfte, die häufiger unter kardiovaskulären, Leber-, Nieren- oder sonstigen Krankheiten leiden. Obwohl in den Verträglichkeitsstudien nicht auf den Einfluss des Alters eingegangen wurde, wurde dieser Faktor in den Wirksamkeitsstudien und Untersuchungen nach dem Inverkehrbringen berücksichtigt. Herzinsuffizienz war eines der Ausschlusskriterien, so dass die Studien keinerlei Informationen über die Verwendung des Produktes bei Tieren mit einer derartigen Erkrankung enthalten; allerdings liegen auch keine Daten vor, die nahe legen, dass herzkrankte Hunde nicht mit diesem Wirkstoff behandelt werden dürfen. Das mögliche Risiko im Zusammenhang mit der Verwendung von Ephedrin in dieser Tiergruppe lässt sich durch geeignete Handhabungsverfahren verringern.

3. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Als Antwort auf die Fragen zur Toxizität argumentiert der Antragsteller, dass aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Ephedrin und der individuellen Schwankung bei der Rezeptordichte keine Sicherheitsspanne festgelegt werden kann und Dosiserhöhungen mit einer erhöhten Intensität und Häufigkeit der wohlbekannten Nebenwirkungen einhergehen. Dieser Schlussfolgerung wird zugestimmt. Obwohl kaum Toxizitätsdaten für die Zieltierart vorliegen, sind die Nebenwirkungen der Behandlung mit Ephedrin aus der Anwendung am Menschen bestens bekannt; außerdem hat der Antragsteller einige nach dem Inverkehrbringen gesammelten Informationen zur Verwendung bei Hunden vorgelegt. Bei der empfohlenen Dosis, die entsprechend der vorgeschlagenen SPC individuell angepasst werden sollte, ist die Sicherheit in angemessener Weise sichergestellt.

In Hinblick auf die erwähnten kardiovaskulären Erkrankungen ist die SPC in Abschnitt 4.5 durch Einfügung des Satzes „die kardiovaskulären Funktionen des Hundes sollten sorgfältig geprüft werden, bevor die Behandlung mit Enurace 50 begonnen wird, und sind auch während der Behandlung regelmäßig zu überwachen“ abzuändern.

Die Wirksamkeitsdaten weisen mehrere Fehler auf, und auch die verfügbare Datenmenge lässt zu wünschen übrig. Die Studie, in der Enurace 50 mit Propalin (ACE129802) verglichen wird, ist dennoch überzeugend, obwohl keine Nicht-Unterlegenheitsanalyse durchgeführt wurde. Das noch nicht ausgewertete Ergebnis zeigt sowohl bei den Test- als auch bei den Kontrollgruppen (87 % gegenüber 85,5 %) eine gute Wirkung; sie könnte bei der Behandlung von bisher unbehandelten Tieren etwas höher ausfallen (93,7 % gegenüber 88,9 %). Im Vergleich zu den 20 % mit einem Placebo behandelten Tieren, die in Studie ACE129801 kontinent wurden, wirken diese Zahlen sehr überzeugend.

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Präparats günstig ist.

Als gültige Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC), Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden, mit folgender Änderung:

Abschnitt 4.5 der SPC und Abschnitt 12 der Packungsbeilage:

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN, KENNZEICHNUNG UND
PACKUNGSBEILAGE**

4.5 Besondere Vorsichtshinweise

Die kardiovaskuläre Funktion des Hundes sollten sorgfältig geprüft werden, bevor die Behandlung mit Enurace 50 begonnen wird, und sind auch während der Behandlung regelmäßig zu überwachen

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Die kardiovaskuläre Funktion des Hundes sollten sorgfältig geprüft werden, bevor die Behandlung mit Enurace 50 begonnen wird, und sind auch während der Behandlung regelmäßig zu überwachen