

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κράτος μέλος	Αιτών ή κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Κάτω Χώρες, Βέλγιο, Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Κάτω Χώρες + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Δισκία	50 mg	Θηλυκοί σκύλοι	Αποκλειστικά για από του στόματος χορήγηση μαζί με τροφή	Συνιστάται δόση έναρξης 2 mg Ephedrine HCl ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα, διαιρεμένη σε δύο δόσεις για από του στόματος χορήγηση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

1. Εισαγωγή και ιστορικό

Το Enurace 50 εγκρίθηκε αρχικά στις 15 Σεπτεμβρίου 2000 στις Κάτω Χώρες. Η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης κινήθηκε στις 29 Ιουνίου 2006 με τις Κάτω Χώρες ως κράτος μέλος αναφοράς και το Βέλγιο, τη Γερμανία, την Ισπανία, τη Γαλλία, την Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Η αίτηση υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/EK ως ανεξάρτητη αίτηση.

Στις 27 Σεπτεμβρίου 2006, την ημέρα 90 της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, η Γαλλία και η Ιταλία δεν συμφώνησαν με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο προϊόν καθώς έκριναν ότι πιθανώς να υπάρχουν σοβαροί κίνδυνοι για την υγεία των ζώων. Το ζήτημα παραπέμφθηκε στην ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φάρμακα για κτηνιατρική χρήση (CMD(v)) και τηρήθηκε η προθεσμία 60 ημερών, σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε. Η εν λόγω διαδικασία ολοκληρώθηκε στις 28 Νοεμβρίου 2006. Η CMD(v) δεν κατάφερε να καταλήξει σε συμφωνία μέχρι την ημέρα 60 της διαδικασίας, δεδομένου ότι η Γαλλία και η Ιταλία διατήρησαν τις επιφυλάξεις τους. Κατά συνέπεια, το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP).

Η Γαλλία εκτιμά ότι, εάν συγκριθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία) με τα πιθανά οφέλη της αποτελεσματικής θεραπείας της ακράτειας, η ανάλυση οφέλους/κινδύνου καταδεικνύεται μη ευνοϊκή για τα ζώα.

Η Ιταλία θα έκρινε αποδεκτή την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, κατόπιν αναθεώρησης της διατύπωσης της ΠΧΠ.

Κατά τη διάρκεια της συνεδριάσής της, που πραγματοποιήθηκε το Δεκέμβριο του 2006, η CVMP κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε, για το Enurace 50. Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλλει όλα τα υποστηρικτικά δεδομένα (προκλινικά και κλινικά δεδομένα τεκμηρίωσης, περιλαμβανομένων των εκθέσεων των εμπειρογνομόνων καθώς και των διεξαχθεισών μελετών αποτελεσματικότητας και ανοχής) για την τεκμηρίωση θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου για τα ζώα που υποβάλλονται σε θεραπεία.

2. Συζήτηση

Λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών και του υψηλού κινδύνου ευθανασίας σε περίπτωση που η θεραπεία αποτύχει ή δεν είναι οικονομικά προσιτή, η εφεδρίνη αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή -το Propalin μπορεί να χορηγείται αντί του Enurace και το αντίστροφο- δεδομένου ότι η συμπαθητικομιμητική θεραπεία της ακράτειας ούρων είναι μακράν προτιμότερη από την ορμονική θεραπεία (εναλλακτική επιλογή αποτελούν και οι χειρουργικές θεραπείες όπως η κολποανάρτηση, η ουρηθροπηξία και η ενδοσκοπική χορήγηση ενέσιμου κολλαγόνου σε περιπτώσεις υποτροπής). Η ημερήσια προτεινόμενη δόση 1 – 3 mg Ephedrine HCl /kg σωματικού βάρους, διαιρεμένη σε δύο δόσεις για από του στόματος χορήγηση, είναι αποτελεσματική και ασφαλής, αλλά ενδέχεται να απαιτείται η χορήγηση μεγαλύτερης δόσης σε ορισμένα ζώα, γεγονός που σχετίζεται με την μεταξύ των ζώων διακύμανση της απόκρισης στην εφεδρίνη. Πράγματι η θεραπεία δεν είναι επιτυχής σε όλα τα ζώα, αλλά τα επίπεδα αποτελεσματικότητας που επιτυγχάνονται προσδίδουν ένα πλεονέκτημα στη θεραπεία..

Λαμβανομένου υπόψη του οφέλους της θεραπείας και του σχετικά μικρού ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καταδεικνύεται από τις μελέτες στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, η σχέση οφέλους/κινδύνου κρίνεται θετική.

Το Enurace είναι επισήμως εγκεκριμένο από το 2000 (στις Κάτω Χώρες διατίθεται από το 1995). Από το 1998 διεξάγονται μελέτες στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, σε συνδυασμό με την τακτική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μέσω του συστήματος συχνών ερωτήσεων (FAQ).

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η θεραπεία των σκύλων με Enurace μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της ιδιόμορφης δράσης της εφεδρίνης. Η χρήση, όμως, παρασκευασμάτων προοριζόμενων για χρήση από τον άνθρωπο ή δοσολογικών σχημάτων που περιέχουν εφεδρίνη και λαμβάνονται από παρασκευαστικά φαρμακεία αποτελεί μια πιο επικίνδυνη εναλλακτική θεραπεία της ακράτειας ούρων σε σκύλους, σε περίπτωση που στα κράτη μέλη αναφοράς δεν διατίθενται εγκεκριμένα και μακροχρόνιας αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας προϊόντα.

Τα δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών κατέδειξαν ότι το Enurace 50 είναι ένα αποτελεσματικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων σε θηλυκούς σκύλους που έχουν υποβληθεί σε ωοθηκεκτομή.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, το φαρμακευτικό προϊόν δεν φαίνεται να ενέχει σημαντικό κίνδυνο για τα νεαρά και υγιή ζώα. Ωστόσο, στην Ευρώπη η ωοθηκεκτομή πραγματοποιείται συχνότερα σε θηλυκούς σκύλους μέσης και μεγάλης ηλικίας. Δεδομένου ότι η ακράτεια ούρων μπορεί να εμφανιστεί αρκετά χρόνια μετά από την επέμβαση, εύλογα προκύπτει ότι το Enurace μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ζώα μεγαλύτερης ηλικίας, τα οποία πάσχουν συνηθέστερα από καρδιαγγειακές, ηπατικές, νεφρικές και λοιπές παθήσεις. Παρά το γεγονός ότι η επίδραση της ηλικίας δεν καταδείχθηκε στις μελέτες ανοχής, ωστόσο ελήφθη υπόψη στις μελέτες αποτελεσματικότητας και στις μελέτες που έπονται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Σε ό,τι αφορά την καρδιακή δυσλειτουργία, αυτή αποτέλεσε ένα από τα κριτήρια αποκλεισμού και κατά συνέπεια οι μελέτες δεν παρέχουν πληροφορίες για τη χρήση του προϊόντος σε ζώα που πάσχουν από την εν λόγω πάθηση. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι οι σκύλοι με καρδιακές παθήσεις δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με τη συγκεκριμένη ουσία. Ο πιθανός κίνδυνος που συνδέεται με τη χρήση εφεδρίνης στη συγκεκριμένη ομάδα ζώων μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων.

3 Πορίσματα και συστάσεις

Απαντώντας σε ερωτήσεις που σχετίζονται με την τοξικότητα, ο αιτών υποστηρίζει ότι, λόγω της φαρμακολογικής επίδρασης της εφεδρίνης και της μεταξύ των ζώων διακύμανσης στην πυκνότητα των υποδοχέων, δεν είναι εφικτός ο προσδιορισμός κανενός περιθωρίου ασφαλείας και κατά συνέπεια η αυξημένη ένταση και συχνότητα εμφάνισης των ήδη γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετίζεται με την αύξηση της δόσης. Το πόρισμα αυτό είναι αποδεκτό. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα τοξικότητας για το ζώο-στόχος ενδέχεται να σπανίζουν, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με εφεδρίνη είναι ευρέως γνωστές από τη χρήση της ουσίας στον άνθρωπο και ο αιτών παρέσχε δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ουσίας σε σκύλους, τα οποία προέκυψαν στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Στη συνιστώμενη δόση, η οποία σύμφωνα με την προτεινόμενη ΠΧΠ πρέπει να προσαρμόζεται για κάθε ζώο χωριστά, η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος διασφαλίζεται σε εύλογα επίπεδα.

Αναφορικά με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, το τμήμα 4.5 της ΠΧΠ πρόκειται να τροποποιηθεί ούτως ώστε να συμπεριλάβει την πρόταση «η καρδιαγγειακή λειτουργία του σκύλου πρέπει να αξιολογείται με προσοχή πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enurace 50 και πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας».

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζουν αρκετές ελλείψεις και ο όγκος των διαθέσιμων δεδομένων είναι μικρός. Ωστόσο, η μελέτη στην οποία το Enurace 50 συγκρίθηκε με το Propaline (ACE129802) είναι πειστική παρά το γεγονός ότι δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση μη κατωτερότητας. Η πρωτογενής έκβαση καταδεικνύει ικανοποιητική επίδραση τόσο στην ομάδα δοκιμής όσο και στην ομάδα μαρτύρων (87% έναντι 85,5%), επίδραση η οποία μπορεί να είναι λίγο μεγαλύτερη σε ζώα που

λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (93,7% έναντι 88,9%). Η αξιοπιστία των στοιχείων αυτών ενισχύεται όταν συγκριθούν με το ποσοστό 20% των ζώων τα οποία θεραπεύτηκαν από την ακράτεια ούρων μετά τη λήψη θεραπείας με εικονικό φάρμακο στη μελέτη ACE129801.

Η CVMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν είναι θετική.

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδοχές που προέκυψαν, στο πλαίσιο της διαδικασίας που ακολούθησε η ομάδα συντονισμού μετά την ακόλουθη τροποποίηση:

Τμήμα 4.5 της ΠΧΠ και τμήμα 12 του φύλλου οδηγιών χρήσης:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η καρδιαγγειακή λειτουργία του σκύλου θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enurace 50 και θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Η καρδιαγγειακή λειτουργία του σκύλου θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enurace 50 και θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.