

PŘÍLOHA I

**NÁZEV, LÉKOVÁ FORMA, OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK, ŽIVOČIŠNÉ DRUHY, ZPŮSOB
PODÁNÍ A DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

| Členský stát | Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci | Vymyšlený název přípravku | Léková forma | Obsah léčivých látek | Živočišný druh | Frekvence a způsob podání | Doporučená dávka |
|--|--|---------------------------|--------------|----------------------|----------------|--|---|
| Nizozemsko, Belgie, Německo, Francie, Itálie, Španělsko a Spojené království | ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Nizozemsko + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl | Enurace 50 | Tablety | 50 mg | Feny | Pouze k perorálnímu podání, musí být podáváno s jídlem | Počáteční dávka 2 mg Efedrin HCl na kg tělesné hmotnosti za den; je doporučeno rozdělení do dvou perorálních dávek. |

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

1. Úvod a základní informace

Přípravek Enurace 50 byl nejprve registrován dne 15. září 2000 v Nizozemsku. Postup vzájemného uznávání byl zahájen dne 29. června 2006, přičemž Nizozemsko bylo referenčním členským státem a dotčenými členskými státy byla Belgie, Německo, Španělsko, Francie, Itálie a Velká Británie. Žádost byla podána v souladu s čl. 12 odst. 3 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES jako samostatná žádost.

Devadesátý den postupu vzájemného uznávání, dne 27. září 2006, vyjádřila Francie a Itálie nesouhlas s udělením rozhodnutí o registraci, protože se domnívaly, že mohou existovat závažná rizika pro zdraví zvířat. Záležitost byla předána k přezkoumání koordinační skupině pro postupy vzájemného uznávání a decentralizované postupy CMD(v) k šedesátidennímu prověřování v souladu s čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES v platném znění. Toto prověřování bylo ukončeno dne 28. listopadu 2006. Skupina CMD(v) nedosáhla do 60. dne tohoto prověřování dohody, protože Francie a Itálie trvaly na svých obavách. Následně byla tato záležitost podstoupena Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP).

Francie považuje analýzu rizik a přínosů v porovnání s možnými přínosy účinné léčby inkontinence za nepříznivou pro zvíře, pokud jsou zohledněny nežádoucí účinky (velmi vzácné případy fibrilace síní a tachykardie).

Itálie by žádost přijala s upraveným zněním souhrnu údajů o přípravku.

CVMP zahájil v průběhu své schůzky v prosinci 2006 pro přípravek Enurace 50 posuzovací řízení podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES v platném znění. Držitel rozhodnutí o registraci musí poskytnout veškeré podpůrné údaje (preklinická a klinická dokumentace, včetně odborných zpráv a provedených studií o účinnosti a toleranci), která svědčí o příznivém poměru přínosů a rizik pro léčené zvíře.

2. Diskuse

Z důvodu velmi omezených léčebných možností, vysokého rizika euthanasie v případě selhání léčby nebo není-li léčba cenově dostupná, je dalším možným přípravkem efedrin – Propaline namísto Enurace a opačně, a to vzhledem k tomu, že sympatomimetická léčba močové inkontinence je výrazně lepší než hormonální léčba (alternativou jsou chirurgické terapie jako například kolposuspenze, uretropexe a endoskopická injekce kolagenu u refrakterních případů). Navrhovaná dávka 1–3 mg Efedrinu HCl/kg/den rozdělená do dvou perorálních dávek je účinná a bezpečná, avšak některá zvířata mohou vyžadovat vyšší dávku, která záleží na individuální odchylce dané reakcí na efedrin. Ve skutečnosti léčba není účinná u všech zvířat, ale účinnost je taková, že léčba je výhodná.

Po zvážení přínosu léčby a relativně nízké úrovně nežádoucích účinků, jak vyplývá ze studií PMS, je poměr přínosů a rizik považován za uspokojivý.

Přípravku Enurace bylo oficiálně uděleno rozhodnutí o registraci od roku 2000 (od roku 1995 je dostupný v Nizozemsku). Od roku 1998 byly prováděny studie prováděné v období po udělení rozhodnutí o registraci spolu s běžným monitorováním nežádoucích účinků systémem často kladených otázek.

Není pochyb o tom, že při léčbě psů přípravkem Enurace se v důsledku zvláštních účinků efedrinu mohou vyskytnout nežádoucí reakce. Užití přípravků určených k humánnímu použití nebo dávkových forem získaných v lékárně, které obsahují efedrinovou složku, je mnohem nebezpečnější léčebnou alternativou močové inkontinence u psů, není-li po dlouhou dobu dostupný přípravek s rozhodnutím o registraci a prokázanou účinností při použití v referenčních členských státech.

Údaje poskytnuté žadatelem ukazují, že přípravek Enurace 50 je účinný léčivý přípravek na léčbu močové inkontinence u fen po ovariohysterektomii.

S ohledem na bezpečnost se nezdá, že by přípravek byl pro mladá a zdravá zvířata významně rizikovým. V Evropě se však ovariohysterektomie nejčastěji provádí u fen středního a vyššího věku. Po zvážení toho, že se močová inkontinence může objevit i několik let po operaci, je možné předpokládat, že přípravek Enurace bude nejčastěji používán u starších zvířat, které častěji trpí kardiovaskulárním, jaterním, ledvinovým nebo jiným onemocněním. Přestože nebyl ve studiích tolerance zohledněn věk, byl tento faktor zohledněn ve studiích účinnosti a ve studiích prováděných v období po udělení rozhodnutí o registraci. Jedním z vylučujících kritérií byly srdeční dysfunkce, v tomto ohledu však studie nepřinesly žádné informace o použití přípravku u zvířat s takovou chorobou, ale také neexistují žádné údaje, které by naznačovaly, že pacienti se srdeční poruchou nesmí být tímto přípravkem léčeni. Možné riziko spojené s použitím efedrinu u této skupiny zvířat může být sníženo příslušnými léčebnými opatřeními.

3 Závěr a doporučení

V odpovědi na otázky týkající se toxicity žadatel uvádí, že v důsledku farmakologického účinku efedrinu a individuálních odchylek v hustotě receptorů nemůže být stanoven bezpečnostní limit a zvýšené dávky budou spojeny se zvýšenou intenzitou a frekvencí dobře známých nežádoucích účinků. Takovýto závěr je přijat. Přestože údaje o toxicitě pro cílové zvíře mohou být nedostatečné, nežádoucí účinky spojené s léčbou efedrinem jsou dobře známé z použití humánních léčivých přípravků a žadatel poskytl některé informace z období po udělení rozhodnutí o registraci týkající se použití u psů. U doporučených dávek, které musejí být v souladu se souhrnem údajů o přípravku individuálně upraveny, je zajištěna přiměřená bezpečnost.

S ohledem na kardiovaskulární onemocnění, musí být část 4.5 souhrnu údajů o přípravku doplněna o větu „před začátkem léčby přípravkem Enurace 50 musí být podrobně vyhodnocena funkčnost kardiovaskulárního systému psa a v průběhu léčby musí být pravidelně sledována“.

Údaje o účinnosti vykazují několik nedostatků a množství dostupných údajů je malé. Avšak studie, kde byl porovnáván přípravek Enurace 50 a Propaline (ACE129802) je přesvědčivá, přestože nebyla provedena analýza pořadnosti. Předběžné výsledky ukazují dobrý účinek jak ve zkušební, tak i v kontrolní skupině (87 % v porovnání s 85,5 %), který může být poněkud vyšší při léčbě dříve neléčených zvířat (93,7 % v porovnání s 88,9 %). Tyto hodnoty se zdají být vysoce přesvědčivé při porovnání s 20 % u zvířat léčených placebem, která se stala kontinentními při studii ACE129801.

Výbor CVMP došel k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro tento přípravek příznivý.

Platný souhrn údajů o přípravku, označení a příbalové informace jsou konečnými verzemi získanými v průběhu postupu koordinační skupiny s následující změnou:

Část 4.5 souhrnu údajů o přípravku a část 12 příbalových informací:

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Před zahájením léčby pomocí Enurace 50 je třeba pečlivě posoudit kardiovaskulární systém psa a během léčby je zapotřebí jej pravidelně monitorovat.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Před zahájením léčby pomocí Enurace 50 je třeba pečlivě posoudit kardiovaskulární systém psa a během léčby je zapotřebí jej pravidelně monitorovat.