

BILAG I

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER,
INDGIVELSESVej OG INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Produktets særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Nederlandene, Belgien, Tyskland, Frankrig, Italien, Spanien og Det Forenede Kongerige.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Nederlandene + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletter	50 mg	Tæver	Kun til oral administration, indgives sammen med foderet	Den anbefalede startdosering er 2 mg ephedrinhydrochlorid pr. kg kropsvægt pr. dag, fordelt på to orale doser.

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Enurace 50 blev første gang godkendt i Nederlandene den 15. september 2000. En gensidig anerkendelsesprocedure blev indledt den 29. juni 2006 med Nederlandene som referencemedlemsstat og Belgien, Tyskland, Spanien, Frankrig, Italien og Det Forenede Kongerige som berørte medlemsstater. Ansøgningen blev indgivet i overensstemmelse med artikel 12, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF som en selvstændig ansøgning.

På dag 90 af den gensidige anerkendelsesprocedure, den 27. september 2006, kunne Frankrig og Italien ikke tilslutte sig udstedelse af en markedsføringstilladelse, da de fandt, at produktet frembyder alvorlige potentielle risici for dyrs sundhed. Sagen blev indbragt for koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer, (CMD(v)) med henblik på en 60-dages-procedure i overensstemmelse med artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer. Denne procedure blev afsluttet den 28. november 2006. CMD(v) var på dag 60 af proceduren ikke nået til enighed, da Frankrig og Italien fastholdt deres betænkeligheder. Sagen blev derfor indbragt for CVMP.

Frankrig anser benefit/risk-forholdet for at være ugunstigt for dyret, når bivirkningerne (meget sjældne tilfælde af atrieflimren og takykardi) opvejes mod de mulige fordele ved effektiv behandling af inkontinens.

Italien kunne godtage ansøgningen med en revideret ordlyd i produktresuméet.

CVMP indledte på sit møde i december 2006 en indbringelsesprocedure for Enurace 50 i overensstemmelse med artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skulle forelægge alle oplysninger, (præklinisk og klinisk dokumentation, herunder ekspertrapporterne og de udførte undersøgelser af virkning og tolerance) med henblik på at godtgøre, at benefit/risk-forholdet for behandlede dyr er positivt.

2. Drøftelse

Som følge af de meget begrænsede behandlingsmuligheder og den høje risiko for eutanasi i de tilfælde, hvor behandlingen ikke virker eller ikke er overkommelig i pris, er ephedrin et andet muligt valg - Propalin i stedet for Enurace og vice versa, når det tages i betragtning, at sympatomimetisk behandling af urininkontinens er langt at foretrække frem for hormonbehandling (et alternativ er operative indgreb som kolposuspension, urethropeksi og endoskopisk injektion af kollagen i behandlingsrefraktære tilfælde). Den foreslåede dosis på 1-3 mg ephedrinhydrochlorid pr. kg kropsvægt pr. dag, fordelt på to doser oralt, er effektiv og sikker, men nogle dyr kan have behov for større dosis som følge af den individuelle variation i responsen på ephedrin. Skønt behandlingen ikke virker på alle dyr, er virkningen tilstrækkelig til, at behandlingen er forbundet med fordele.

I betragtning af behandlingens fordele og den relativt lave forekomst af bivirkninger, således som den fremgår af undersøgelserne efter markedsføringen, anses benefit/risk-forholdet for gunstigt.

Enurace har været officielt godkendt siden 2000 (i Nederlandene siden 1995). Siden 1998 er der udført undersøgelser efter markedsføringen samt regelmæssig overvågning af bivirkninger med FAQ-systemet.

Der er ingen tvivl om, at behandling af hunde med Enurace kan medføre bivirkninger som følge af ephedrins særlige aktivitet. Anvendelse af humane præparater eller apoteksfremstillede lægemidler indeholdende ephedrin vil udgøre et langt farligere alternativ ved behandling af urininkontinens hos hunde, hvis der ikke findes et produkt med markedsføringstilladelse og med påvist mangeårig virkning i referencemedlemsstaten over mange år.

De af ansøgeren forelagte oplysninger viser, at Enurace 50 er et effektivt middel til behandling af urininkontinens hos ovariohysterektomerede tæver.

Hvad angår sikkerheden synes brug af produktet ikke at indebære nogen nævneværdig risiko hos unge, raske dyr. I Europa foretages ovariohysterektomi dog oftest hos midaldrende og gamle tæver. I betragtning af, at urininkontinens kan optræde selv flere år efter operationen, kan Enurace formodes hovedsagelig at ville blive anvendt hos ældre dyr, der oftere lider af hjerte-kar-, lever- og nyresygdomme samt andre sygdomme. Skønt alderens betydning ikke er afspejlet i toleranceundersøgelserne, blev den taget i betragtning i undersøgelserne af virkningen og i undersøgelserne efter markedsføringen. Kardial dysfunktion var blandt eksklusionskriterierne, hvorfor undersøgelserne ikke indeholder oplysninger om anvendelse af produktet hos dyr med sådanne lidelser, men de foreliggende oplysninger tyder ikke på, at det bør undgås at behandle hunde med hjertelidelser med stoffet. Den mulige risiko ved anvendelse af ephedrin hos denne gruppe af dyr kan mindskes gennem passende foranstaltninger.

3 Konklusion og anbefaling

Til besvarelse af spørgsmålene vedrørende toksicitet gør ansøgeren gældende, at der som følge af den farmakologiske virkning af ephedrin og den individuelle variation i receptortæthed ikke kan fastlægges en sikkerhedsmargen, og at stigende doser vil være forbundet med stigende intensitet og hyppighed af velkendte bivirkninger. Denne konklusion godtages. Skønt der måske foreligger få oplysninger om toksiciteten hos måldyreaten, er bivirkningerne ved brug af ephedrin velkendte fra human anvendelse, og ansøgeren har forelagt en del post-marketing oplysninger om brug hos hunde. Ved den anbefalede dosis, der ifølge det foreslåede produktresumé bør justeres individuelt, er sikkerheden rimeligt garanteret.

Hvad angår hjerte-karsygdomme, skal produktresuméet ændres under pkt. 4.5 med tilføjelse af sætningen: "hundens hjerte-karfunktion bør omhyggeligt vurderes før påbegyndelse af behandlingen med Enurace 50 og bør jævnligt overvåges under behandlingen".

Data vedrørende virkningen er behæftet med adskillige mangler og er sparsomme. Den undersøgelse, hvor Enurace 50 sammenlignes med Propalin (ACE129802), er imidlertid overbevisende, skønt der ikke er udført en non-inferiority analyse. Resultatet viser umiddelbart god virkning hos både test- og kontrolgruppe (87 % mod 85,5 %), en virkning, der måske er større hos behandlingsnaive dyr (93,7 % mod 88,9 %). Disse tal synes yderst overbevisende i sammenligning med de 20 % placebobehandlede dyr, der blev kontinente i undersøgelse ACE129801.

CVMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for produktet er gunstigt.

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen, med følgende ændring:

Punkt 4.5 i produktresuméet og punkt 12 i indlægssedlen:

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hundens kardiovaskulære funktion bør vurderes omhyggeligt, før behandlingen med Enurace 50 påbegyndes, og den bør overvåges med jævne mellemrum under behandlingen.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Hundens kardiovaskulære funktion bør vurderes omhyggeligt, før behandlingen med Enurace 50 påbegyndes, og den bør overvåges med jævne mellemrum under behandlingen.