

**ANEXO I**

**NOMBRE, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS DEL MEDICAMENTO, ESPECIES DE  
DESTINO, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Concentración	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia, Italia, España y Reino Unido.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Países Bajos + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 <a href="mailto:fs@ace-pharm.nl">fs@ace-pharm.nl</a>	Enurace 50	Comprimidos	50 mg	Perras	Administrado exclusivamente por vía oral, con alimentos	Se recomienda una dosis inicial diaria de 2 mg de efedrina clorhidrato por kg de peso corporal, dividida en dos dosis orales.

**ANEXO II**  
**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### 1. Introducción y antecedentes

Enurace 50 fue autorizado por primera vez en los Países Bajos el 15 de septiembre de 2000. El 29 de junio de 2006 se inició un Procedimiento de Reconocimiento Mutuo con los Países Bajos como Estado miembro de referencia y Bélgica, Alemania, España, Francia, Italia y el Reino Unido como Estados miembros concernidos. La solicitud se realizó de conformidad con el apartado 3 del artículo 12 de la Directiva 2001/82/CE como solicitud individual.

En el día 90 del PRM, 27 de septiembre de 2006, Francia e Italia no pudieron aprobar la concesión de una autorización de comercialización por considerar que existían riesgos potenciales graves para la salud animal. El asunto fue remitido al Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados, CMD(v), para un procedimiento de 60 días de conformidad con el apartado 1 del artículo 33 de la Directiva 2001/82/CE, modificada. Dicho procedimiento finalizó el 28 de noviembre de 2006. El CMD(v) no pudo alcanzar un consenso antes del día 60 de este procedimiento, puesto que Francia e Italia mantuvieron sus reservas. En consecuencia, el asunto fue remitido al CVMP.

Francia considera que la relación entre beneficio y riesgo es desfavorable para el animal cuando se comparan los efectos adversos (en casos muy raros fibrilación auricular y taquicardia) frente a los beneficios potenciales del tratamiento eficaz de la incontinencia.

Italia se mostró dispuesta a aceptar la solicitud si se modificaba el texto del RCP.

En su reunión de diciembre de 2006, el CVMP inició un procedimiento de remisión de conformidad con el apartado 4 del artículo 33 de la Directiva 2001/82/CE, modificada, para Enurace 50. El titular de la autorización de comercialización debía presentar toda la información complementaria (documentación preclínica y clínica, incluidos los informes de experto y los estudios de eficacia y tolerancia realizados) necesaria para justificar una relación favorable entre beneficio y riesgo para el animal tratado.

### 2. Discusión

Al existir muy pocas opciones terapéuticas y un elevado riesgo de eutanasia si el tratamiento fracasa o no es asequible, la efedrina es otra posible opción —Propalin en lugar de Enurace y viceversa—, considerando que el tratamiento simpaticomimético de la incontinencia urinaria es mucho mejor que el tratamiento hormonal (otra alternativa son los tratamientos quirúrgicos como colposuspensión, uretropexia y la inyección endoscópica de colágeno en casos resistentes). La dosis propuesta de 1-3 mg de efedrina clorhidrato por kg y día, dividida en dos dosis orales, es eficaz y segura, pero algunos animales pueden necesitar una dosis mayor, debido a la variación individual de la respuesta a la efedrina. De hecho, el tratamiento no tiene éxito en todos los animales, pero el nivel de eficacia es tal que existe un beneficio terapéutico.

Teniendo en cuenta el beneficio terapéutico y el nivel relativamente bajo de efectos adversos, según indican los estudios posteriores a la comercialización, la relación entre beneficio y riesgo se considera favorable.

Enurace está oficialmente autorizado desde 2000 (en los Países Bajos está disponible desde 1995). Desde 1998 se han realizado estudios posteriores a la comercialización, así como controles periódicos de los efectos adversos mediante el sistema FAQ (preguntas frecuentes).

Es indudable que el tratamiento del animal con Enurace puede asociarse a la aparición de reacciones adversas debido a la peculiar actividad de la efedrina. El uso de preparados de uso humano o de formas farmacéuticas de efedrina preparadas en una farmacia constituye una alternativa mucho más peligrosa para el tratamiento de la incontinencia urinaria en perras si no se dispone del producto con una autorización de comercialización y una eficacia demostrada en el EMR desde hace muchos años.

Los datos presentados por el solicitante demuestran que Enurace 50 es un medicamento eficaz para el tratamiento de la incontinencia urinaria en perras ovariectomizadas.

En cuanto a la seguridad, parece que el producto no supone un riesgo considerable para los animales jóvenes y sanos. Sin embargo, en Europa la ovariectomía se realiza con más frecuencia a perras de mediana o avanzada edad. Teniendo en cuenta que la incontinencia urinaria puede aparecer incluso varios años después de la operación, cabe sospechar que Enurace se utilizara sobre todo en animales de más edad que sufren con más frecuencia enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales y de otro tipo. Aunque la influencia de la edad no se reflejó en los estudios de tolerancia, sí se tuvo en cuenta en los estudios de eficacia y los estudios posteriores a la comercialización. En cuanto a la disfunción cardíaca, éste fue uno de los criterios de exclusión, así que los estudios no facilitan información sobre el uso del producto en animales con esa afección, pero tampoco hay datos que indiquen que los pacientes cardíacos no deban ser tratados con esa sustancia. El posible riesgo relacionado con el uso de efedrina en este grupo de animales puede reducirse con medidas de control adecuadas.

### **3 Conclusiones y recomendaciones**

En respuesta a las preguntas relacionadas con la toxicidad, el solicitante alega que debido al efecto farmacológico de la efedrina y a la variación individual en la densidad de receptores, no se puede establecer un margen de seguridad, y las dosis crecientes se asociarán a un aumento de la intensidad y la frecuencia de efectos adversos bien conocidos. Esta conclusión puede aceptarse. Aunque los datos de toxicidad para el animal de destino sean escasos, los efectos adversos del tratamiento con efedrina se conocen bien debido a su uso en seres humanos, y el solicitante ha presentado algunos datos posteriores a la comercialización sobre su uso en perras. Con el nivel de dosis recomendado, que según el RCP propuesto debe ajustarse en cada caso, se garantiza un nivel razonable de seguridad.

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, debe modificarse la sección 4.5 del RCP para incluir la frase “la función cardiovascular del animal debe examinarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Enurace 50 y vigilarse periódicamente durante el mismo.”

Los datos sobre la eficacia presentan algunas deficiencias y son escasos. Sin embargo, el estudio en el que se compara Enurace 50 con Propalin (ACE129802) resulta convincente, pese a que no se ha realizado un análisis de no inferioridad. El resultado global indica un efecto positivo tanto en los grupos de ensayo como de control (87% frente al 85,5%), un efecto que podría ser algo mayor en los animales que nunca antes han recibido tratamiento (93,7% frente a 88,9%). Estas cifras parecen muy convincentes cuando se comparan con el 20% de los animales tratados con placebo que recuperaron la continencia en el estudio ACE129801.

El CVMP ha concluido que la relación entre beneficio y riesgo para este producto es favorable.

El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación, con la siguiente modificación:

Sección 4.5 del RCP y Sección 12 del prospecto:

-----

**ANEXO III**  
**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y**  
**PROSPECTO**

#### **4.5 Precauciones de uso especiales**

Debe evaluarse cuidadosamente el estado cardiovascular del perro antes de comenzar el tratamiento con Enurace 50 y revisarlo periódicamente durante el tratamiento.

#### **12. ADVERTENCIAS ESPECIALES**

Debe evaluarse cuidadosamente el estado cardiovascular del perro antes de comenzar el tratamiento con Enurace 50 y revisarlo periódicamente durante el tratamiento.