

I LISA

**RAVIMI NIMETUS, RAVIMVORM, TUGEVUS, LOOMALIIK, MANUSTAMISTEED JA
MÜÜGILOA HOIDJA**

Liikmesriik	Taotleja või müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Madalmaad, Belgia, Saksamaa, Prantsusmaa, Itaalia, Hispaania ja Ühendkuningriik.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Madalmaad + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletid	50 mg	Koer (emane)	Ainult suukaudne, manustamiseks koos toiduga	Soovituslik algannus 2 mg Ephedrine HCl kehamassi kilogrammi kohta päevas, jagatuna kaheks suukaudseks annuseks.

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

1. Sissejuhatus ja taust

Enurace 50 müügiluba väljastati algselt 15. septembril 2000 Madalmaades. 29. juunil 2006 algatati vastastikuse tunnustamise menetlus, milles Madalmaad oli võrdlusliikmesriik ning Belgia, Saksamaa, Hispaania, Prantsusmaa, Itaalia ja Ühendkuningriik asjaomased liikmesriigid. Taotlus esitati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 12 lõike 3 kohaselt eraldiseisva taotlusena.

Prantsusmaa ja Itaalia ei saanud vastastikuse tunnustamise menetluse 90. päeval, 27. septembril 2006, müügiloa andmisega nõustuda, sest leidsid, et ravim võib loomade tervist tõsiselt ohustada. Küsimus suunati veterinaaravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastamisrühma 60-päevase menetluse läbiviimiseks vastavalt muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõikele 1. See menetlus lõppes 28. novembril 2006. Kooskõlastamisrühm ei jõudnud nimetatud menetluse 60. päevaks kokkuleppele, sest Prantsusmaa ja Itaalia väljendasid endiselt oma muret. Seega suunati küsimus arutamiseks veterinaaravimite komiteele.

Prantsusmaa leidis, et kui võrrelda kõrvaltoimeid (väga harvadel juhtudel esinenud kodade virvendus ja tahhükardia) kusepidamatuse tõhusa ravi võimaliku kasulikkusega, on ohtude ja kasulikkuse suhe loomale ebasoodne.

Itaalia nõustus müügiloataotluse rahuldamisega tingimusel, et ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastust muudetakse.

Veterinaaravimite komitee 2006. aasta detsembris toimunud koosolekul algatati Enurace 50 suhtes läbivaatamismenetlus vastavalt muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõikele 4. Müügiloa hoidjal paluti esitada kõik andmed, mis tõendavad kasulikkuse ja riskide positiivset suhet ravitud loomal (prekliinilised ja kliinilised dokumendid, sealhulgas ekspertiisiaktid, efektiivsuse ja taluvuse kohta läbiviidud uuringud).

2. Arutelu

Väga piiratud ravivõimaluste tõttu ja ravi ebaõnnestumisel suure eutanaasiaohu tõttu või kui see on liiga kulukas, on efedriin teine aine, mida võib kasutada – Propalin Enurace asemel ja vastupidi, võttes arvesse, et kusepidamatuse sümpatomimeetiline ravi on palju eelistatavam kui hormonaalne ravi (alternatiiviks on kirurgiline ravi, näiteks kolposuspensioon, uretropeksia ja ravile raskesti alluvatel juhtudel kollageeni endoskoopiline süstimine). Kavandatav annus 1–3 mg Ephedrine HCl /kg/päevas jagatuna kaheks suukaudseks annuseks on tõhus ja ohutu, kuid mõned loomad võivad vajada seoses efedriini suhtes ravivastuse tekkimise individuaalsete iseärasustega suuremat annust. See ravi kõikidel loomadel ei õnnestugi, kuid tõhususetase võimaldab ravist kasu saada.

Võttes arvesse ravi kasulikkust ja kõrvaltoimete suhteliselt madalat taset, nagu müügijärgse järelevalve uuringutest ilmneb, leitakse, et ohtude ja kasulikkuse tasakaal on soodne.

Enuracel on ametlik müügiluba alates 2000. aastast (turustatakse Madalmaades alates 1995. aastast). Alates 1998. aastast on viidud läbi müügijärgseid uuringuid ja jälgitud küsimuste-vastuste süsteemiga regulaarselt kõrvaltoimeid.

Enuracega ravimisel võib koertel kahtlemata tekkida efedriini spetsiifilisest toimest põhjustatud kõrvaltoimeid. Kui müügiloaga ja viiteliikmesriikides paljude aastate jooksul tõendatud efektiivsusega ravimit ei turustata, on apteekides koerte kusepidamatuse raviks kohapeal valmistatavad inimestele ettenähtud efedriini sisaldavate preparaatide või annustamisvormide kasutamine palju ohtlikum.

Taotleja esitatud andmete kohaselt on Enurace 50 tõhus ravim kusepidamatusega emaste koerte raviks, kellel on munasarjad ja emakas eemaldatud.

Ohutuse aspektist näib, et ravim ei kujuta endast olulist ohtu noortele ja tervetele loomadele. Euroopas eemaldatakse munasarjad ja emakas siiski kõige sagedamini keskealistel ja vanadel koertel. Võttes arvesse, et kusepidamatus võib tekkida ka alles mitu aastat pärast operatsiooni, võib arvata, et Enuracet kasutatakse enamasti vanematel koertel, kellel esineb sagedamini südame ja veresoonekonna, maksa-, neeru- ja muid haigusi. Kuigi taluvuse uuringutes vanuse mõju ei kajastunud, võeti seda arvesse efektiivsuseuuringutes ja müügi järgsetes uuringutes. Südame funktsioonihäired olid üheks uuringust väljajätmise kriteeriumiks, seega need uuringud ravimi kasutamise kohta selliste seisunditega loomadel teavet ei anna, kuid ei ole ka andmeid selle kohta, et südamehaigustega patsiente ei tohi selle ainega ravida. Efedriini kasutamisega sellel loomaderühmal seonduvaid võimalikke ohte võib vähendada sobivate ravimeetmetega.

3. Järeldused ja soovitused

Taotleja väidab vastuseks toksilisusega seotud küsimustele, et efedriini farmakoloogilise toime ja retseptorite tiheduse individuaalse varieerumise tõttu ei ole võimalik ohutusvaru kindlaks määrata ning et annuse suurendamisel teadaolevate kõrvaltoimete intensiivsus ja sagedus suureneb. See järeldus on vastuvõetav. Kuigi sihtloomaliigil ilmneva toksilisuse kohta on vähe andmeid, on inimestel efedriiniraviga seotud kõrvaltoimed hästi teada ja taotleja on esitanud ravimi kasutamise kohta koertel müügi järgseid andmeid. Soovitusliku annusetaseme korral, mida tuleb kavandatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt individuaalselt kohandada, on ohutus piisavalt tagatud.

Seoses südame ja veresoonekonna haigustega tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 lisada lause “enne ravi alustamist Enurace 50-ga tuleb hoolikalt hinnata ja ravi ajal perioodiliselt jälgida koera südame ja veresoonekonna funktsiooni”.

Efektiivsuse andmetes on mitmeid vajakajäämisi ja kättesaadavaid andmeid on vähe. Kuid uuring, milles Enurace 50-t võrreldakse Propalinega (ACE129802) on veenev, kuigi mittehalvemust ei ole analüüsitud. Toorandmed näitavad nii katse- kui ka kontrollrühmas head mõju (87% ja 85,5%), mis võib olla varem ravimata loomadel mõnevõrra suurem (93,7% ja 88,9%). Need arvud tunduvad väga veenvad, võrreldes 20%-ga platseeboga ravitud kusepidamatusega loomadest uuringus ACE129801.

Veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et ravimi kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid.

Koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplikud versioonid on kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht järgmiste muudatustega:

ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.5 ja pakendi infolehe lõik 12:

III LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

4.5. Erihoiatused

Koera südame-veresoonkonna talitlust tuleb hoolikalt hinnata enne ravi alustamist Enurace 50-ga ja regulaarselt jälgida raviperioodi ajal.

12. ERIHOIATUSED

Koera südame-veresoonkonna talitlust tuleb hoolikalt hinnata enne ravi alustamist Enurace 50-ga ja regulaarselt jälgida raviperioodi ajal.