

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK, ÁLLATFAJOK, AZ
ALKALMAZÁS MÓDJAI ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI**

Tagállam	Kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék találmányi neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Hollandia, Belgium, Németország, Franciaország, Olaszország, Spanyolország és az Egyesült Királyság.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Hollandia + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletta	50 mg	Nőstény kutyák	Kizárólag szájon át alkalmazandó, táplálékkal beadva	Az ajánlott kezdő adag napi 2 mg efedrin HCl/testtömeg-kilogramm, két, szájon át adandó adagra elosztva.

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Bevezetés és háttér

Az Enurace 50-t először 2000. szeptember 15-én, Hollandiában engedélyezték. 2006. június 29-én kölcsönös elismerési eljárást indítottak, amelyben Hollandia volt a referencia tagállam, Belgium, Németország, Spanyolország, Franciaország, Olaszország és az Egyesült Királyság pedig az érintett tagállamok. A kérelmet a 2001/82/EK irányelv 12. cikkének (3) bekezdésével összhangban, önálló kérelemként nyújtották be.

A kölcsönös elismerési eljárás 90. napján, 2006. szeptember 27-én Franciaország és Olaszország nem értett egyet a forgalomba hozatali engedély kiadásával, mivel úgy ítélte meg, hogy a készítmény potenciálisan súlyos állat-egészségügyi kockázatot jelent. Az ügyet 60 napos eljárásra a kölcsönös elismerési és decentralizált eljárások koordinációs csoportjához, a CMD(v)-hez utalták, a módosított 2001/82/EK irányelv 33. cikkének (1) bekezdésével összhangban. Ez az eljárás 2006. november 28-án fejeződött be. A CMD(v) az eljárás 60. napjáig nem tudott megegyezésre jutni a Franciaország és Olaszország által fenntartott aggályokkal kapcsolatban. Az ügyet ennek következtében a CVMP-hez utalták.

Franciaország úgy véli, hogy a kockázat/haszon arány kedvezőtlen az állatra nézve, ha a mellékhatásokat (ritka esetekben pitvari fibrilláció és tachycardia) az inkontinencia hatékony kezelésével járó potenciális előnyökhöz mérjük.

Olaszország az alkalmazási előírás felülvizsgált szövegével el tudta fogadni a kérelmet.

A CVMP a 2006. decemberi ülésén a módosított 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerint betérjesztési eljárást indított az Enurace 50-re vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az összes alátámasztó adatot (a preklinikai és klinikai dokumentációt, beleértve a szakértői jelentéseket, és a hatékonyságra és toleranciára vonatkozóan elvégzett vizsgálatokat) be kellett nyújtania annak igazolására, hogy a haszon/kockázat arány a kezelt állatra nézve pozitív.

2. Értékelés

Az igen kevés kezelési lehetőség, illetve a sikertelen vagy megfizethetetlen kezelés esetén alkalmazott eutanázia nagy kockázata miatt az efedrin egy másik szóba jövő választási lehetőséget nyújt – azaz Propalin helyett Enurace-t lehet alkalmazni és fordítva, figyelembe véve, hogy a vizelet-inkontinencia szimpatomimetikumokkal végzett kezelése sokkal jobb, mint a hormonális kezelés (alternatív megoldást jelentenek a sebészi kezelések, mint a kolposzuspenzió, az urethropexia, illetve visszatérő esetekben az endoszkópos kollagéninjekció). A két, szájon át adott adagra elosztott, napi 1–3 mg efedrin HCl/kg javasolt adag hatékony és biztonságos, bár néhány állatnál nagyobb adagra lehet szükség, ami az efedrinre adott válasz egyéni eltéréséből fakad. A kezelés nem minden állat esetében eredményes, de a hatékonyság szintje olyan, hogy a kezelés előnyökkel jár.

Figyelembe véve a kezelés előnyeit és a mellékhatások viszonylag alacsony szintjét, a forgalomba hozatal utáni biztonsági vizsgálatokból az tűnik ki, hogy a kockázat/haszon arány kedvezőnek tekinthető.

Az Enurace 2000 óta rendelkezik hivatalos engedéllyel (Hollandiában 1995 óta kapható). 1998 óta forgalomba hozatal utáni vizsgálatokat végeztek, és a GYIK rendszer segítségével rendszeresen nyomon követték a káros hatásokat.

Nem kétséges, hogy a kutyák Enurace-szal végzett kezelése az efedrin sajátos hatása miatt mellékhatások megjelenésével járhat. Az efedrint tartalmazó, embereknek szánt vagy gyógyszerárban elkészített készítmények alkalmazása a kutyák vizelet-inkontinenciájának sokkal veszélyesebb alternatív kezelési lehetőségét jelenti, ha nem áll rendelkezésre forgalomba hozatali engedéllyel

rendelkező és a referencia tagállamban hosszú évek óta igazoltan eredményesen alkalmazott készítmény.

A kérelmező által benyújtott adatok azt mutatják, hogy az Enurace 50 hatékony gyógyszer a méh- és petefészek-eltávolításon átesett szukák vizelet-inkontinenciájának kezelésére.

Ami a biztonságot illeti, úgy tűnik, hogy a készítmény nem jelent számottevő kockázatot a fiatal és egészséges állatokra nézve. Európában azonban a méh- és petefészek-eltávolítást leggyakrabban középkorú és idős szukákon végzik. Figyelembe véve, hogy a vizelet-inkontinencia akár a műtét után több évvel is kialakulhat, gyanítható, hogy az Enurace-t elsősorban idősebb állatoknál alkalmazzák, amelyeknél gyakrabban fordulnak elő szív-érrendszeri, máj-, vese- és egyéb betegségek. Bár az életkor hatására nem tértek ki a toleranciával kapcsolatos vizsgálatokban, a hatékonysági és forgalomba hozatal utáni vizsgálatokban figyelembe vették. A szívfunkció volt az egyik kizárási kritérium, így a vizsgálatok nem adnak tájékoztatást a készítmény ilyen betegségben szenvedő állatoknál történő alkalmazásáról, ugyanakkor olyan adatok sem állnak rendelkezésre, hogy szívbeteg állatok nem kezelhetők ezzel a szerrel. Az állatok e csoportjánál az efedrin használatához társuló lehetséges kockázatokat megfelelő kezelési intézkedésekkel lehet csökkenteni.

3. Következtetés és ajánlás

A kérelmező a toxicitással kapcsolatos kérdésekre válaszolva azzal érvel, hogy az efedrin farmakológiai hatása és a receptor-sűrűségben megfigyelhető egyedi eltérések miatt biztonsági korlátot nem lehet meghatározni, és az adagok növeléséhez a jól ismert mellékhatások intenzitásának és gyakoriságának növekedése fog társulni. Ezt a következtetést elfogadták. Bár a célfajra vonatkozó toxicitási adatok hiányosak lehetnek, az efedrin-kezeléshez kapcsolódó mellékhatások az embereknel végzett alkalmazás alapján jól ismertek, és a kérelmező a kutyáknál történő alkalmazásról forgalomba hozatal utáni információkkal szolgált. Az ajánlott adagolás mellett – amelyet a javasolt alkalmazási előírás szerint egyedileg kell beállítani – a biztonság ésszerű mértékben biztosítható.

A kapcsolódó szív-érrendszeri megbetegedések tekintetében az alkalmazási előírás 4.5. szakaszát módosítani kell, hogy szerepeljen benne a következő mondat: „a kutya szív-érrendszeri működését az Enurace 50-nel végzett kezelés megkezdése előtt gondosan meg kell vizsgálni, és azt a kezelés ideje alatt rendszeresen figyelemmel kell kísérni”.

A hatékonysági adatok kapcsán számos hiányosság merült fel, és az elérhető adatok mennyisége csekély. Az a vizsgálat azonban, amelyben Enurace 50 és a Propaline összehasonlítását végezték el (ACE129802), meggyőző eredményekkel szolgált, bár a legalább egyenértékű hatékonyság elemzését nem végezték el. A nyers eredmények mind a teszt-, mind a kontrollcsoportban jó hatást igazolnak (87%, illetve 85,5%), amely hatás a korábban nem kezelt állatoknál valamivel magasabb lehet (93,7%, illetve 88,9%). Ezek az értékek igen meggyőzőek, ha összevetjük őket azzal, hogy az ACE129801 vizsgálatban a placebóval kezelt csoportban a kontinenssé vált állatok aránya 20% volt.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény kockázat/haszon aránya kedvező.

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és használati utasítás a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat, a következő módosítással:

Az alkalmazási előírás 4.5. pontja és a használati utasítás 12. pontja:

III. sz. MELLÉKLET

**A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA, CÍMKESZÖVEG ÉS
HASZNÁLATI UTASÍTÁS**

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Enurace 50-nel történő kezelés megkezdése előtt a kutya kardiovaszkuláris funkcióit gondosan fel kell mérni, és a kezelés ideje alatt rendszeres időközökben figyelemmel kell kísérni.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Az Enurace 50-nel történő kezelés megkezdése előtt a kutya kardiovaszkuláris funkcióit gondosan fel kell mérni, és a kezelés ideje alatt rendszeres időközökben figyelemmel kell kísérni.