

ALLEGATO I

NOME, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO DEL PRODOTTO MEDICINALE, SPECIE ANIMALE, VIE DI SOMMINISTRAZIONE E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stato Membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Paesi Bassi, Belgio, Germania, Francia, Italia, Spagna e Regno Unito.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Paesi Bassi + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Compresse	50 mg	Cagne	Soltanto per via orale, assieme al cibo	Si raccomanda una dose iniziale di 2 mg di cloridrato di efedrina per kg di peso corporeo al giorno, suddivisa in due dosi orali.

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione e antefatti

Enurace 50 è stato autorizzato per la prima volta nei Paesi Bassi il 15 settembre 2000. Il 29 giugno 2006 è stata avviata una procedura di mutuo riconoscimento, nell'ambito della quale i Paesi Bassi hanno funto da Stato membro di riferimento, mentre Belgio, Germania, Spagna, Francia, Italia e Regno Unito erano gli Stati membri interessati. La domanda è stata presentata come domanda autonoma, in conformità con l'articolo 12, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE.

Il giorno 90 della procedura di mutuo riconoscimento, ossia il 27 settembre 2006, Francia e Italia si sono dichiarate impossibilitate a concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto il prodotto presentava, a loro detta, un potenziale grave rischio per la salute animale. La questione è stata rinviata al gruppo di coordinamento delle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate, CMD(v), per essere sottoposta a una procedura di 60 giorni ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche. La procedura è iniziata il 28 novembre 2006. Il giorno 60 di questa procedura il CMD(v) non era riuscito a trovare un accordo sugli aspetti in merito ai quali Francia e Italia continuavano a mantenere i propri timori. Di conseguenza, la questione è stata riferita al CVMP.

La Francia considera l'analisi del rapporto rischi/benefici non favorevole per l'animale, allorché gli effetti avversi (rarissimi casi di fibrillazione atriale e tachicardia) vengono confrontati con i potenziali benefici del trattamento efficace dell'incontinenza.

L'Italia, invece, non è stata in grado di accettare la domanda con la formulazione rivista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Nella sua riunione del dicembre 2006 il CVMP ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche per il prodotto Enurace 50. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio doveva fornire tutti i dati (documentazione preclinica e clinica, ivi comprese le relazioni degli esperti, gli studi sull'efficacia e sulla tolleranza eseguiti) necessari per documentare un rapporto rischi/benefici positivo per l'animale trattato.

2. Discussione

Per le pochissime opzioni terapeutiche disponibili, l'elevato rischio di eutanasia in caso di insuccesso o di non affidabilità del trattamento, efedrina è una delle due sostanze eventualmente disponibili: Propalin anziché Enurace e viceversa, tenendo conto che il trattamento simpaticomimetico dell'incontinenza urinaria è di gran lunga migliore del trattamento ormonale (un'alternativa è la terapia chirurgica come la colposospensione, l'uretropessia e l'iniezione endoscopica di collagene nei casi refrattari). La dose proposta di 1–3 mg di cloridrato d'efedrina/kg/die, suddivisa in due dosi orali, è efficace e sicura, ma alcuni animali potrebbero necessitare di una dose maggiore, associata alla variabilità individuale della risposta a efedrina. In effetti, il trattamento non dà esito positivo in tutti gli animali, ma il livello di efficacia è tale che il trattamento produce comunque un vantaggio.

Se si tiene conto del beneficio del trattamento e del livello relativamente basso degli effetti avversi, rilevato dagli studi di sorveglianza post-commercializzazione, l'equilibrio rischi/benefici è considerato favorevole.

Enurace è stato autorizzato ufficialmente nel 2000 (e dal 1995 è disponibile nei Paesi Bassi). A partire dal 1998 sono stati realizzati studi di post-commercializzazione nonché un periodico controllo degli effetti avversi attraverso il sistema FAQ.

Non vi sono dubbi che il trattamento del cane con Enurace può implicare reazioni avverse dovute alla particolare attività di efedrina. L'impiego di preparazioni etichettate nell'uomo o di forme di dosaggio

ottenute da farmacie galeniche contenenti efedrina rappresentano un'alternativa molto più pericolosa per il trattamento dell'incontinenza urinaria nei cani se il prodotto che gode dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di un impiego efficace dimostrato da molti anni nello Stato membro di riferimento non è disponibile.

I dati forniti dal richiedente dimostrano che Enurace 50 è un medicinale efficace nel trattamento dell'incontinenza urinaria nelle cagne ovarioisterectomizzate.

Per quanto riguarda la sicurezza, il prodotto non sembra porre un rischio significativo per gli animali giovani e sani. Tuttavia, in Europa l'ovarioisterectomia si esegue più di frequente nelle cagne di media età e vecchie. Se si considera che l'incontinenza urinaria può verificarsi anche a distanza di qualche anno dall'operazione, si può sospettare che Enurace verrebbe usato perlopiù negli animali vecchi, che più spesso soffrono di malattie cardiovascolari, epatiche, renali e di altro genere. Benché gli studi sulla tolleranza non riflettano l'influsso dell'età, questo fattore è stato preso in considerazione negli studi sull'efficacia e post-commercializzazione. Per quanto riguarda la disfunzione cardiaca, tale condizione rappresentava uno dei criteri di esclusione, per cui gli studi non danno informazioni sull'uso del prodotto negli animali affetti da questo disturbo; è anche vero, tuttavia, che non vi sono dati che sconsigliano l'impiego di questa sostanza nei pazienti cardiaci. Il potenziale rischio collegato all'uso di efedrina in questo gruppo di animali può esser ridotto con misure terapeutiche appropriate.

3 Conclusione e raccomandazione

In risposta alle domande relative alla tossicità, il richiedente sostiene che, per via dell'effetto farmacologico di efedrina e della variabilità individuale della densità dei recettori, non è possibile determinare un margine di sicurezza e che l'aumento della dose sarà associato a un aumento dell'intensità e della frequenza degli effetti avversi ben noti. Questa conclusione è condivisa. Sebbene i dati sulla tossicità per l'animale bersaglio possano essere scarsi, gli effetti avversi correlati al trattamento con efedrina sono ben noti grazie all'impiego nell'uomo; il richiedente inoltre ha fornito alcune informazioni post-commercializzazione relative all'uso nel cane. Alla dose raccomandata, che conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto suggerito dovrebbe essere adeguata caso per caso, la sicurezza è garantita a un livello ragionevole.

Per quanto concerne le malattie cardiovascolari correlate, il riassunto delle caratteristiche del prodotto dovrà essere modificato al paragrafo 4.5, dove dovrà essere inserita la frase seguente "la funzionalità cardiovascolare del cane dev'essere attentamente valutata prima di instaurare la terapia con Enurace 50 e dovrà essere regolarmente monitorata nel corso del trattamento".

I dati sull'efficacia contengono alcune lacune e la quantità di dati disponibili è limitata. Tuttavia, lo studio in cui Enurace 50 è stato confrontato con Propalin (ACE129802) è convincente, nonostante non sia stata eseguita un'analisi di non inferiorità. Il dato grezzo mostra un buon effetto sia nei gruppi trattati sia nei controlli (87% rispetto a 85,5%), un effetto questo che potrebbe essere leggermente superiore negli animali naïve al trattamento (93,7% rispetto a 88,9%). Queste cifre sembrano altamente convincenti se confrontate con il 20% degli animali trattati con placebo divenuti continenti nello studio ACE129801.

Il CVMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per questo medicinale è favorevole.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni definitive prodotte durante la procedura del gruppo di coordinamento, con l'introduzione della seguente modifica:

paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e paragrafo 12 del foglio illustrativo:

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

4.5 Precauzioni speciali per l'utilizzazione

La funzione cardiovascolare del cane va attentamente valutata prima dell'inizio del trattamento con Enurace 50 e va periodicamente controllata durante il trattamento.

12. AVVERTENZE SPECIALI

La funzione cardiovascolare del cane va attentamente valutata prima dell'inizio del trattamento con Enurace 50 e va periodicamente controllata durante il trattamento.