

I PRIEDAS

**VAISTO PAVADINIMAS, FORMA, STIPRUMAS, PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS,
VARTOJIMO BŪDAI IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

Valstybė narė	Pareiškėjas arba registravimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšys	Vartojimo dažnumas ir vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Nyderlandai, Belgija, Vokietija, Prancūzija, Italija, Ispanija ir Jungtinė Karalystė	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Nyderlandai + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletės	50 mg	Šunų patelės	Vartoti tik per burną, kartu su maistu	Rekomenduojama pradinė dozė: 2 mg Ephedrine HCl 1 kg kūno svorio per parą, padalinta į dvi geriamas dozes.

II PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

1. Įvadas ir pagrindinė informacija

Enurace 50 pirmą kartą buvo patvirtintas Nyderlanduose 2000 m. rugsėjo 15 d. Abipusio pripažinimo procedūra buvo pradėta 2006 m. birželio 29 d.. Nyderlandai buvo referencinė valstybė narė, o Belgija, Vokietija, Ispanija, Prancūzija, Italija ir Jungtinė Karalystė – susijusios valstybės narės. Paraiška buvo pateikta pagal Direktyvos 2001/82/EB 12 straipsnio 3 dalį kaip atskira paraiška.

Abipusio pripažinimo procedūros 90-tą dieną, t. y. 2006 m. rugsėjo 27 d., Prancūzija ir Italija nepritarė registravimo liudijimo išdavimui, kadangi, jų nuomone, preparatas gali kelti rimtą pavojų gyvūnų sveikatai. Klausimas buvo perduotas Abipusio pripažinimo ir decentralizuotų procedūrų koordinavimo grupei CMD(v), kad ji atliktų 60-ties dienų procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalį. Ši procedūra buvo baigta 2006 m. lapkričio 28 d. CMD(v) nepavyko pasiekti susitarimo iki 60-tos šios procedūros dienos, kadangi Prancūzija ir Italija toliau laikėsi savo nuomonės. Dėl šios priežasties klausimas buvo perduotas CVMP.

Prancūzijos nuomone, pavojaus ir naudos santykio analizė nėra palanki gyvūnui, kadangi nepageidaujami reiškiniai (labai retais atvejais prieširdžio fibriliaciją ir tachikardiją) nusveria galimą naudą, veiksmingai gydant šlapimo nelaikymą.

Italija sutiktų priimti paraišką, jei SPC formuluotė būtų pakeista.

2006 m. gruodžio mėn. posėdyje CVMP pradėjo kreipimosi procedūrą dėl Enurace 50 pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalį. Registravimo liudijimo turėtojas privalo pateikti visus papildomus duomenis (ikiklinikinę ir klinikinę dokumentaciją, įskaitant specialistų, veiksmingumo ir toleravimo tyrimų ataskaitas), pagrindžiančius teigiamą naudą ir pavojaus santykį gydomam gyvūnui.

2. Diskusija

Kadangi gydymo variantų pasirinkimas ribotas ir didelė eutanazijos rizika, jei gydymas nesėkmingas arba neįmanomas, kitas galimas pasirinkimas yra efedrinas – Propalin vietoj Enurace ir atvirkščiai, turint omenyje, kad simpatikomimetinis šlapimo nelaikymo gydymas yra žymiai pranašesnis už hormoninį gydymą (kita alternatyva yra chirurginis gydymas pavyzdžiui, kolposuspensija, uretropeksija ir endoskopinė kolageno injekcija, kai gydymas neveiksmingas). Pasiūlyta 1–3 mg Ephedrine HCl /kg dozė per parą, padalinta į dvi geriamas dozes, yra veiksminga ir saugi, tačiau kai kuriems gyvūnams gali prireikti didesnės dozės, kuri susijusi su individualiu atsaku į efedrino svyravimu. Iš tikrųjų, ne visų gyvūnų gydymas būna sėkmingas, tačiau veiksmingumo lygis yra toks, kad gydymą galima laikyti naudingu.

Atsižvelgiant į gydymo naudą ir santykinai mažą nepageidaujamų reiškinių skaičių, nustatytą atliekant poregistracinio laikotarpio tyrimus, naudos ir pavojaus santykis laikomas teigiamu.

Enurace buvo oficialiai patvirtintas 2000 m. (Nyderlanduose prekiaujama nuo 1995 m.). Nuo 1998 m. atliekami poregistracinio laikotarpio tyrimai ir nepageidaujami reiškiniai nuolat stebimi per DUK sistemą.

Šuns patelės gydymas Enurace neabejotinai gali būti susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis dėl specifinio efedrino poveikio. Žmonėms skirtų ir ženklintų preparatų ar dozavimo formų, gaunamų gaminant pagal receptą vaistus, kurių sudėtyje yra efedrino, vartojimas yra daug pavojingesnė šunų šlapimo nelaikymo gydymo alternatyva, jei preparatu, kuriam suteiktas registravimo liudijimas ir kurio vartojimo veiksmingumas patvirtintas jo mažmeninės prekybos laikotarpiu, daugelį metų neprekiuojama.

Pareiškėjo pateikti duomenys įrodo, kad Enurace 50 yra veiksmingas vaistas kalių šlapimo nelaikymui po kiaušidžių histerektomijos gydyti.

Vertinant saugumą, atrodo, kad preparatas nesukelia didelio pavojaus jauniems ir sveikiems gyvūnams. Tačiau Europoje kiaušidžių histerektomija dažniausiai atliekama vidutinio amžiaus ir senoms kalėms. Atsižvelgiant į tą faktą, kad šlapimo nelaikymas gali pasireikšti net praėjus keleriems metams po operacijos, galima manyti, jog Enurace daugiausiai bus vartojamas gydyti senesniems gyvūnams, dažniau sergantiems širdies ir kraujagyslių, kepenų, inkstų ir kitomis ligomis. Nors amžiaus įtaka nebuvo atspindėta toleravimo tyrimuose, į tai buvo atsižvelgta atliekant veiksmingumo tyrimus ir poregistracinius tyrimus. Širdies nepakankamumas buvo vienas iš neįtraukimo į tyrimus kriterijų, todėl iš tyrimų nebuvo gauta informacijos apie preparato poveikį tokios būklės gyvūnams, tačiau nėra gauta ir duomenų, įrodančių, kad gyvūnai, sergantys širdies ligomis, negali būti gydomi šiuo vaistu. Galima su efedrino vartojimu susijusi rizika šios grupės gyvūnams gali būti sumažinta atitinkamomis priemonėmis.

3. Išvada ir rekomendacija

Atsakydamas į klausimus, susijusius su toksiškumu, pareiškėjas tvirtina, kad dėl farmakologinio efedrino poveikio ir individualių receptorių tankio svyravimų neįmanoma nustatyti saugumo ribos, o dozių didinimas susijęs su padidėjusiu gerai žinomų nepageidaujamų reiškinių sustiprėjimu ir padažnėjimu. Ši išvada patvirtinta. Nors duomenys apie toksiškumą tikslinei gyvūnų rūšiai yra negausūs, nepageidaujami reiškiniai, susiję su gydymu efedriniu, gerai žinomi iš informacijos apie vaisto vartojimą žmonių gydymui, ir pareiškėjas pateikė tam tikrą poregistracinio laikotarpio informaciją apie vaisto vartojimą šunims gydyti. Vartojant preparatą rekomenduojamomis dozėmis, kurios, remiantis pateikta SPC, gali būti individualiai koreguojamos, užtikrinamas tinkamo lygio saugumas.

Atsižvelgiant į informaciją, susijusią su širdies ir kraujagyslių ligomis, SPC 4.5 skyrius turi būti pakeistas, įtraukiant sakinį „šuns širdies ir kraujagyslių sistemos veikla turi būti atidžiai įvertinta, prieš pradėdant gydymą Enurace 50, ir gydymo metu turi būti periodiškai stebima“.

Veiksmingumo duomenys turi keletą trūkumų, ir jų kiekis yra menkas. Tačiau tyrimai, kurių metu Enurace 50 buvo lyginamas su Propaline (ACE129802), yra įtikinantys, nors nebuvo atlikta analizė, įrodanti, kad vaistas neprastesnis. Neapdoroti rezultatai rodo gerą poveikį tiek bandomojoje, tiek kontrolinėje grupėje (87 proc. lyginant su 85,5 proc.), poveikį, kuris galėtų būti šiek tiek didesnis, gydant visai negydytus gyvūnus (93,7 proc., lyginant su 88,9 proc.). Šie skaičiai atrodo labai įtikinančiai, palyginus su tyrimo ACE129801 20 proc. placebo gydytų ir pasveikusių nuo šlapimo nelaikymo gyvūnų.

CVMP padarė išvadą, kad šio preparato naudos ir pavojaus santykis yra teigiamas.

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir informacinis lapelis yra galutiniai variantai, gauti koordinavimo grupės procedūros metu, įtraukiant šiuos pataisymus:

SPC 4.5 skyrius ir informacinio lapelio 12 skyrius:

III PRIEDAS

**VAISTO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS
LAPELIS**

4.5. Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Prieš pradėdant gydymą preparatu Enurace 50, būtina atidžiai įvertinti šuns širdies ir kraujagyslių sistemos veikimą bei periodiškai jį stebėti gydymo metu.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Prieš pradėdant gydymą preparatu Enurace 50, būtina atidžiai įvertinti šuns širdies ir kraujagyslių sistemos veikimą bei periodiškai jį stebėti gydymo metu.