

**ANNES I**

**ISEM, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI, SPEĊI TA' ANIMALI, MNEJN JINGHATA, U SID TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Stat Membru	Applikant jew Sid ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Isem inventat tal-prodott	Ghamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' animal	Frekwenza u mnejn jinghata	Doża rakkomandata
L-Olanda, il-Belġju, il-Ġermanja, Franza, l-Italja, Spanja u r-Renju Unit.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde The Netherlands + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 <a href="mailto:fs@ace-pharm.nl">fs@ace-pharm.nl</a>	Enurace 50	Pilloli	50 mg	Klieb nisa	Għal għoti fil-ħalq biss, għandha tinghata ma' l-ikel	Doża tal-bidu ta' 2 mg Ephedrine HCl għal kull kg tal-piż tal-ġisem kuljum, maqsuma f'żewġ dozi orali.

**ANNEX II**  
**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI**

## KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

### 1. Introduzzjoni u Sfond

Enurace 50 ġie awtorizzat għall-ewwel darba fl-Olanda fil-15 ta' Settembru 2000. Fid-29 ta' Ġunju 2006 inbdiet Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku (MRP) bl-Olanda bhala l-Istat Membru ta' Referenza u l-Belġju, il-Ġermanja, Spanja, Franza, l-Italja u r-Renju Unit bhala Stati Membri Konċernati. L-applikazzjoni saret skond l-Artikolu 12.3 tad-Direttiva 2001/82/KE bhala applikazzjoni wehidha.

Fid-disgħin jum ta' l-MRP, fis-27 ta' Settembru 2006, Franza u l-Italja ma setgħux jaqblu ma' l-għoti ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għax qiesu li kien hemm riskji potenzjali serji għas-saħħa ta' l-annimali. Il-kwistjoni ġiet riferuta lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċeduri Deċentralizzati (CMD(v)) għal perjodu ta' 60 jum skond l-Artikolu 33(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata. Din il-proċedura ntemmet fit-28 ta' Novembru 2006. Is-CMD(v) ma setax jilhaq qbil sas-sittin jum ta' din il-proċedura, billi Franza u l-Italja baqgħu jsostnu t-thassib tagħhom. Konsegwentament il-kwistjoni ġiet riferuta lis-CVMP.

Franza tqis li l-analizi tar-riskju meta mqabbel mal-benefiċċju huwa wiehed sfavorevoli għall-annimali meta l-effetti sekondarji (każijijiet rari hafna ta' fibrizzjoni atriġjali u takikardija) jitqabblu mal-benefiċċji potenzjali ta' trattament effettiv ta' l-inkontinenza.

L-Italja tista' taċċetta l-applikazzjoni b'formolazzjoni riveduta ta' l-SPC.

Is-CVMP waqt il-laqgħa tiegħu ta' Diċembru ta' l-2006 beda proċedura ta' riferiment skond l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE kif emendata għal Enurace 50. Is-Sid ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq irid jipprovdri d-dejta kollha rilevanti (dokumentazzjoni klinika u preklinika, inkluz rapporti ta' esperti, l-istudji tat-tolleranza u ta' l-effikaċja li jkunu saru), biex jiġġustifika proporzjon favorevoli tal-benefiċċju-riskju għall-annimal taħt il-kura.

### 2. Diskussjoni

Minhabba l-għażliet limitati hafna ta' trattament, riskju qawwi ta' ewtanazija jekk it-trattament ma jirnexxi jew jekk dan ma jkunx finanzjarjament sostenibbli, l-efedrina hija sustanza oħra li tista' tkun għażla eventwali – Propalin minflok Enurace u viċi versa, meta wiehed jikkonsidra li trattament simpatikomimetiku ta' l-inkontinenza awrinarja hu ferm aħjar minn trattament ormonali (alternattivi oħra huma terapiji kirurġiċi bħal *colposuspension*, *urethropexy* u l-injezzjoni endoskopika tal-kollagen f'każijiet refrattorji). Id-doża proposta ta' 1 – 3 mg Ephedrine HCl/kg kuljum, diviża f'żewġ dozi orali hi effettiva u sigura, iżda xi annimali jista' jkollhom bżonn dozi ikbar, li jkunu assoċjati ma' varjazzjoni individwali fir-rispons għall-efedrina. Fil-fatt, it-trattament ma jirnexxi fl-annimali kollha, iżda l-livell ta' effikaċja hu tali li jagħti vantaġġ għat-trattament.

Meta wiehed jikkonsidra l-benefiċċju tat-trattament u l-livell relattivament baxx ta' l-effetti sekondarji, kif jidher mill-istudji PMS, ir-riskju/benefiċċju hu meqjus wiehed favorevoli.

Enurace ilu awtorizzat ufficialment sa mill-2000 (disponibbli fl-Olanda sa mill-1995). Mill-1998 bdew isiru studji ta' wara t-tqegħid fis-suq kif ukoll sorveljanza regolari ta' l-effetti sekondarji permezz ta' sistema ta' twegħbiet ta' l-iktar mistoqsijiet komuni dwar il-prodott.

M'hemmx dubju li t-trattament tal-kelb b'Enurace jista' jwassal għal reazzjonijiet sekondarji minhabba l-attività partikolari ta' l-efedrina. L-użu ta' preparazzjonijiet ittikkettjati għall-bniedem jew forom ta' dozi miksubin mill-ispizeriji li fihom jithalltu l-farmaċewtiċi li jkun fihom l-efedrina, jikkostitwixxi alternattiva hafna iktar perikoluża għat-trattament ta' l-inkontinenza awrinarja fil-klieb jekk il-prodott bl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u li jkun ġie ppruvat bhala wiehed effikaċi fl-RMS għal hafna snin, ma jkunx disponibbli.

Id-dejta pprovduta mill-applikant turi li Enurace 50 hu prodott mediċinali effettiv għat-trattament ta' l-inkontinenza awrinarja fi klieb nisa li jkunu tnehhewlhom l-ovarji u l-utru.

Meta wiehed iqis is-sigurtà, il-prodott jidher li ma johloqx riskju konsiderevoli fuq annimali żgħar u b'saħħithom. Madankollu, fl-Ewropa it-tnehhija ta' l-ovarji u ta' l-utru issir frekwentament fi klieb nisa ta' mezza età jew xjuħ. Meta wiehed jikkonsidra li l-inkontinenza awrinarja tista' sseħħ wara numru ta' snin wara l-operazzjoni wiehed jista' jissuspetta li Enurace jista' jintuza l-iktar minn annimali ixjeh, li hafna drabi jkollhom mardiet kardjovaskulari, tal-fwied, tal-kliewi jew mardiet oħra. Għalkemm l-influwenza ta' l-età ma kinitx riflessa fl-istudji tat-tolleranza, din giet ikkunsidrata fl-istudji dwar l-effikaċja u ta' wara t-tqeghid fis-suq. Dwar il-problemi tal-qalb, din kienet wahda mill-kriterji ta' esklużjoni u allura l-istudji ma jagħtu ebda tagħrif dwar l-użu tal-prodott f'annimali b'kondizzjonijiet bħal dawn, iżda lanqas ma hemm dejta li tissuggerixxi li l-pazjenti bi problemi tal-qalb m'għandhomx jinghataw is-sustanza. Ir-riskju marbut ma' l-użu ta' l-efedrina f'dan il-grupp ta' annimali jista' jitnaqqas b'mizuri ta' ġestjoni xierqa.

### 3 Konkluzjonijiet u Rakkomandazzjonijiet

Bi twegiba għall-mistoqsijiet relatati mat-tossicità, l-applikant argumenta li minħabba l-effett farmakoloġiku ta' l-efedrina u l-varjazzjoni individwali fid-densità tar-riċetturi, ma jista' jkun stabbilit l-ebda limitu ta' sigurtà u zidiet fid-dozi huma assoċjati ma' zieda fl-intensità u l-frekwenza ta' effetti sekondarji magħrufa. Din il-konkluzjoni hija aċċettata. Għalkemm id-dejta dwar it-tossicità għall-annimal partikolari tista' tkun skarsa, l-effetti sekondarji marbuta mat-trattament bl-efedrina huma magħrufa sew mill-użu fuq il-bniedem, u l-applikant ipprova tagħrif ta' wara t-tqeghid fis-suq dwar l-użu tiegħu fuq il-klieb. Fil-livell tad-doża rakkomandata, li skond l-SPC huwa ssuġġerit li din trid tkun aġġustata individwalment, is-sigurtà hija raġjonevolment assigurata.

Dwar il-mard kardjovaskulari, l-SPC irid jiġi modifikat f'Sezzjoni 4.5 biex jinkludi s-sentenza "il-funzjonalità kardjovaskulari tal-kelb trid tiġi vvalutata b'attenzjoni qabel il-bidu tat-trattament b'Enurace 50 u trid tiġi sorveljata perjodikament waqt it-trattament".

Id-data dwar l-Effikaċja fiha bosta limitazzjonijiet u l-ammont ta' dejta disponibbli huwa skars. Madankollu, l-istudju li fih, Enurace 50 tqabbel ma' Propaline (ACE129802) huwa wiehed konvinċenti għalkemm ma saritx analiżi *non-inferiority*. Ir-riżultati qabel l-analiżi wrew effett tajjeb kemm fil-grupp ittestjat kif ukoll fil-grupp ta' kontroll (87% vs 85.5%), effett li jaf ikun ftit jew wisq ikbar fit-trattament ta' annimali *naïve* (93.7% vs 88.9%). Dawn il-figuri jidhru konvinċenti hafna meta mqabbla ma' l-20% ta' l-annimali ttrattati bil-plaċebo li saru kontinenti fl-istudju ACE129801.

Is-CVMP ikkonkluda li r-riskju/benefiċċju għal dan il-prodott huwa wiehed favorevoli.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, l-ittikkettar u l-fuljett ta' tagħrif validi huma l-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-Grupp tal-Koordinazzjoni bl-emendi li ġejjin:

Sezzjoni 4.5 ta' l-SPC u s-Sezzjoni 12 tal-Fuljett ta' Tagħrif:

-----

**ANNEX III**

**KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR, TIKKETTA U L-FULJETT TA'  
TAGHRIF FIL-PAKKETT**

#### **4.5 Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu**

Il-funzjonalità kardjovaskulari tal-kelb għandha tkun assessjata bir-reqqa qabel il-bidu tat-trattament bl-Enurace 50 u għandha tkun monitorjata perjodikament matul it-trattament.

#### **12. TAGHRIF SPEĊJALI GHALL-HAŻNA**

Il-funzjonalità kardjovaskulari tal-kelb għandha tkun assessjata bir-reqqa qabel il-bidu tat-trattament bl-Enurace 50 u għandha tkun monitorjata perjodikament matul it-trattament.