

ANEXO I

**DENOMINAÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO MEDICAMENTO,
ESPÉCIE-ALVO, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Estado-Membro	Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Frequência e via de administração:	Dose recomendada
Países Baixos, Bélgica, Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Países Baixos + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Comprimidos	50 mg	Cadelas	Apenas para administração por via oral; deve ser administrado com alimentos	Recomenda-se uma dose diária inicial de 2 mg de efedrina HCl por kg de peso, dividida em duas tomas, por via oral.

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução e antecedentes

O Enurace 50 foi inicialmente autorizado nos Países Baixos em 15 de Setembro de 2000. Iniciou-se um Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM) em 29 de Junho de 2006 com os Países Baixos como Estado-Membro de Referência (EMR) e a Bélgica, a Alemanha, a Espanha, a França, a Itália e o Reino Unido como Estados-Membros Interessados (EMI). O pedido foi efectuado de acordo com o n.º 3 do artigo 12º da Directiva 2001/82/CE, como processo único.

Noventa dias após o início do PRM, em 27 de Setembro de 2006, a França e a Itália não concordaram com a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado, uma vez que consideraram que existem riscos potencialmente graves para a saúde dos animais. O assunto foi remetido para o Grupo de Coordenação para o Reconhecimento Mútuo e os Procedimentos Descentralizados CMD(v) para que fosse iniciado um procedimento de 60 dias, de acordo com o n.º 1 do artigo 33º da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Este procedimento terminou em 28 de Novembro de 2006. Sessenta dias após o início deste procedimento, o CMD(v) não chegou a acordo, uma vez que a França e a Itália mantiveram as suas preocupações. Consequentemente, o assunto foi encaminhado para o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP).

A França considera a análise benefício-risco desfavorável para os animais, quando se ponderam os efeitos adversos (fibrilhação auricular e taquicardia, em casos muito raros) e os potenciais benefícios do tratamento eficaz da incontinência.

A Itália mostrou-se disposta a aceitar o pedido, com o texto revisto do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Na reunião de Dezembro de 2006, o CVMP iniciou uma arbitragem para o Enurace 50, com base no n.º4 do artigo 33ª da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada. O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deveria fornecer todos os dados de suporte (documentação pré-clínica e clínica, incluindo os relatórios dos peritos e os estudos de eficácia e de tolerância efectuados) de modo a justificar uma relação benefício-risco positiva para o animal tratado.

2. Discussão

Devido ao facto de as opções de tratamento serem limitadas e de existir um elevado risco de eutanásia se o tratamento falhar ou for incomportável, a efedrina é uma substância que constitui uma eventual escolha alternativa - Propalin em vez de Enurace e *vice versa*, considerando que o tratamento simpaticomimético da incontinência urinária é, de longe, preferível ao tratamento hormonal (uma alternativa são as terapêuticas cirúrgicas como a colposuspensão, a uretropexia e a injeção de colagénio por endoscopia nos casos refractários). A dose proposta de 1 – 3 mg de efedrina HCl /kg/dia, dividida em duas tomas orais é eficaz e segura; contudo, alguns animais necessitam de uma dose mais elevada, o que está associado a uma variação individual na resposta à efedrina. De facto, o tratamento não é bem sucedido em todos os animais, mas o seu nível de eficácia torna-o vantajoso.

Considerando o benefício do tratamento e o risco relativamente baixo de efeitos adversos, de acordo com os estudos de pós-comercialização, a relação benefício-risco é considerada favorável.

O Enurace está autorizado oficialmente desde 2000 (disponível nos Países Baixos desde 1995). Desde 1998 têm sido efectuados estudos de pós-comercialização, além de uma vigilância regular de reacções adversas através de um sistema de perguntas frequentes (FAQ).

Não existem dúvidas de que o tratamento de cães com Enurace pode envolver a ocorrência de reacções adversas devido à actividade peculiar da efedrina. A utilização de preparações para uso humano ou de formas farmacêuticas manipuladas na farmácia contendo efedrina constituem uma alternativa muito

mais perigosa para o tratamento da incontinência urinária nos cães, se o medicamento com autorização de introdução no mercado e eficácia comprovada no EMR há vários anos não estiver disponível.

Os dados fornecidos pelo requerente demonstram que o Enurace 50 é um medicamento eficaz para o tratamento da incontinência urinária em cadelas ovariectomizadas e histerectomizadas.

No que se refere à segurança, o medicamento não parece originar um risco significativo para os animais novos e saudáveis. No entanto, na Europa, a ovariectomia e histerectomia são efectuadas com maior frequência em cadelas de meia-idade e idosas. Considerando que a incontinência urinária poderá ocorrer mesmo vários anos após a operação, calcula-se que o Enurace seria utilizado sobretudo em animais com mais idade, que sofrem com maior frequência de doenças cardiovasculares, hepáticas, renais e outras. Apesar da influência da idade não ter sido reflectida nos estudos de tolerância, esta influência foi considerada nos estudos de eficácia e nos estudos pós-comercialização. No que se refere à disfunção cardíaca, este é um dos critérios de exclusão, pelo que os estudos não apresentam informação sobre a utilização do medicamento em animais com essa patologia; contudo, também não existem dados que sugiram que os doentes cardíacos não devem ser tratados com a substância em causa. O possível risco associado à utilização de efedrina neste grupo de animais pode ser reduzido através de medidas de tratamento adequadas.

3. Conclusões e recomendações

Em resposta às questões relativas à toxicidade, o requerente argumenta que, devido ao efeito farmacológico da efedrina e da variação individual na densidade dos receptores, não pode ser determinada uma margem de segurança e o aumento da dose estará associado ao aumento da intensidade e da frequência dos efeitos adversos conhecidos. Esta conclusão é aceite. Embora existam poucos dados sobre a toxicidade na espécie-alvo, os efeitos adversos associados à efedrina são bem conhecidos pela sua utilização nos humanos e o requerente forneceu algumas informações pós-comercialização referentes à sua utilização em cães. Nas doses recomendadas que, de acordo com o RCM sugerido, devem ser ajustadas individualmente, a segurança está razoavelmente assegurada.

No que se refere às doenças cardiovasculares, a secção 4.5 do RCM deve ser alterada, devendo ser incluída a frase seguinte: “a função cardíaca do cão deve ser cuidadosamente avaliada antes do início do tratamento com Enurace 50 e deve ser vigiada periodicamente durante o tratamento”.

Os dados de eficácia apresentam diversas falhas e a quantidade de dados disponíveis é pequena. No entanto, o estudo em que o Enurace 50 é comparado ao Propalin (ACE129802) é convincente, apesar de não ter sido efectuada uma análise de não inferioridade. Os resultados absolutos demonstram uma boa eficácia tanto no grupo teste como no grupo controlo (87% contra 85,5%), um efeito que pode ser um pouco superior em animais que não tenham sido tratados anteriormente (93,7% contra 88,9%). Estes números parecem bastante convincentes quando comparados com 20% de animais tratados com placebo que se tornaram continentes durante o estudo ACE129801.

O CVMP concluiu que a relação benefício/risco para este medicamento é favorável.

O Resumo das Características do Medicamento, rótulo e folheto informativo válidos são as versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação com a seguinte alteração:

Secção 4.5 do RCM e secção 12 do Folheto Informativo:

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

4.5 Precauções especiais de utilização

Deve avaliar-se cuidadosamente a função cardiovascular do cão antes de iniciar o tratamento com Enurace 50 e deve vigiar-se periodicamente durante o tratamento.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Deve avaliar-se cuidadosamente a função cardiovascular do cão antes de iniciar o tratamento com Enurace 50 e deve vigiar-se periodicamente durante o tratamento.