

**PRÍLOHA I**

**NÁZOV, LIEKOVÁ FORMA, SILA LIEKU, DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA A  
DRŽITEĽ POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH**

Členský štát	Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Sila	Druh zvierat'a	Dávkovanie a spôsob podávania	Odporúčaná dávka
Holandsko, Belgicko, Nemecko, Francúzsko, Taliansko, Španielsko a Spojené kráľovstvo	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Holandsko + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 <a href="mailto:fs@ace-pharm.nl">fs@ace-pharm.nl</a>	Enurace 50	Tablety	50 mg	Suky	Na perorálne podanie, má sa podávať len s potravou	Odporúča sa počiatočná dávka 2 mg Ephedrine HCl na kg živej hmotnosti a deň, rozdelená do dvoch perorálnych dávok.

**PRÍLOHA II**  
**ODBORNÉ ZÁVERY**

## ODBORNÉ ZÁVERY

### 1. Úvod a podkladové informácie

Enurace 50 bol najprv schválený v Holandsku dňa 15. septembra 2000. Postup vzájomného uznávania (PVZ) sa začal dňa 29. júna 2006 s Holandskom ako referenčným členským štátom a Belgickom, Nemeckom, Španielskom, Francúzskom, Talianskom a Spojeným kráľovstvom ako dotknutými členskými štátmi. Žiadosť bola podaná v súlade s článkom 12.3 smernice 2001/82/ES ako nezávislá žiadosť.

V 90. deň PVZ, 27. septembra 2006, Francúzsko a Taliansko by neboli súhlasili s udelením povolenia na uvedenie lieku na trh, keďže oba štáty liek považovali za potenciálne závažné riziko pre zdravie zvierat. Záležitosť sa predložila koordinačnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy CMD(v) počas 60-dňového postupu v súlade s článkom 33 ods. 1 smernice 2001/82/ES v znení neskorších zmien a doplnkov. Tento postup sa ukončil dňa 28. novembra 2006. CMD(v) by nebola dospela k dohode do 60. dňa tohto postupu, lebo Francúzsko a Taliansko mali naďalej obavy. Potom sa táto záležitosť predložila výboru CVMP.

Francúzsko považuje analýzu rizík a prínosu za nepriaznivú pre zvieratá kvôli zvažovaniu nežiaducich účinkov (vo veľmi vzácnych prípadoch fibrilácia siení a tachykardia) proti potenciálnym prínosom účinnej liečby inkontinencie.

Taliansko by žiadosť mohlo prijať s upraveným znením textu SPC.

Výbor CVMP počas svojho stretnutia v decembri 2006 začal konanie podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES v znení neskorších zmien a doplnkov pre Enurace 50. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh by mal poskytnúť všetky podporné údaje (predklinickú a klinickú dokumentáciu, vrátane odborných správ, vykonaných štúdií účinnosti a tolerancie), ako dôkaz pozitívneho pomeru prínosu a rizík pre liečené zviera.

### 2. Rozprava

Kvôli veľmi obmedzeným možnostiam liečby, vysokému riziku eutanázie, ak liečba zlyhá alebo nie je dostupná, efedrín je látkou pre ďalšiu prípadnú voľbu - Propalin namiesto Enurace a *vice versa*, keď sa vezme do úvahy, že sympatikomimetická liečba urinárnej inkontinencie je oveľa lepšia ako hormonálna liečba (alternatívou sú chirurgické terapie ako kolposuspenzia, uretropexia a v odolávajúcich prípadoch endoskopická injekcia kolagénu). Navrhovaná dávka 1 až 3 mg Ephedrine HCl /kg/deň, rozdelená do dvoch perorálnych dávok je účinná a bezpečná, ale niektoré zvieratá môžu vyžadovať vyššiu dávku, ktorá je spojená s odchýlkami medzi jednotlivcami ako odpoveďou na efedrín. Liečba skutočne nie je úspešná u všetkých zvierat, ale úroveň jej účinnosti je taká vysoká, že ide o výhodu tejto liečby.

Ak vezmeme do úvahy prínos liečby a relatívne nízku úroveň nežiaducich účinkov, ako sa to javí zo štúdií PMS, pomer prínosu/ riziká sa považuje za priaznivý.

Liek Enurace bol oficiálne schválený od roku 2000 (od roku 1995 sa dodáva v Holandsku). Od roku 1998 boli vykonávané štúdie po uvedení lieku na trh, ako aj pravidelné sledovanie nežiaducich účinkov systémom FAQ.

Nedá sa pochybovať, že liečba psa liekom Enurace môže zahŕňať aj výskyt nežiaducich účinkov kvôli príznačnej aktivite efedrínu. Použitie humánnych značkových prípravkov alebo dávkových foriem získaných z lekárne, ktoré obsahujú efedrínovú zložku, predstavuje omnoho nebezpečnejšiu alternatívu na liečbu urinárnej inkontinencie psov, za situácie že liek s povolením na uvedenie na trh a schváleným použitím účinnosti v RMS už mnoho rokov nie je k dispozícii.

Údaje poskytnuté žiadateľom preukazujú, že Enurace 50 je účinným liekom na liečbu súk po ovariohysterektómii.

Pri zvažovaní bezpečnosti sa zdá, že liek nepredstavuje značné riziko pre mladé a zdravé zvieratá. V Európe sa však ovariohysterektómia vykonáva najčastejšie u súk stredného a vyššieho veku. Ak vezmeme do úvahy, že urinárna inkontinencia sa môže vyskytnúť aj niekoľko rokov po operácii, dá sa predpokladať, že liek Enurace by sa najčastejšie používal u starých zvierat, ktoré viac trpia na kardiovaskulárne, pečenevé, obličkové a iné ochorenia. Hoci vplyv veku sa v tolerančných štúdiách neodrážal, bral sa do úvahy v štúdiách o účinnosti lieku a v štúdiách lieku po jeho uvedení na trh. Srdcová dysfunkcia bola jedným z vylučovacích kritérií a preto tieto štúdie neposkytli odpoveď o použití lieku u zvierat s takýmto ochorením. Neexistujú však údaje, ktoré by naznačovali, že zvieratá s ochorením srdca sa týmto liekom nesmú liečiť. Možné riziko spojené s použitím efedrínu v tejto skupine zvierat sa dá znížiť vhodnými liečebnými opatreniami.

### **3 Záver a odporúčanie**

V odpovedi na otázky týkajúce sa toxicity žiadateľ argumentuje, že kvôli farmakologickému účinku efedrínu a odchýlkami medzi jednotlivcami v hustote receptorov sa nedala určiť bezpečnostná hranica a zvyšujúce sa dávky budú spojené s vyššou intenzitou a frekvenciou dobre známych nežiaducich účinkov. Tento záver je prijatý. Hoci údaje o toxicite pre cieľový druh zvieratá môžu byť nedostatočné, nežiaduce účinky spojené s liečbou efedrínom sú veľmi známe z humánnej medicíny a žiadateľ poskytol niektoré informácie po uvedení lieku na trh týkajúce sa použitia u psov. S odporúčanou dávkou, ktorá sa podľa navrhovaného SPC má individuálne upraviť je bezpečnosť zaručená do prijateľnej miery.

V súvislosti s kardiovaskulárnymi chorobami sa má SPC upraviť v časti 4.5 tak, aby obsahoval vetu „kardiovaskulárne funkcie psa by sa mali pred začiatkom liečby liekom Enurace 50 starostlivo vyhodnotiť a počas tejto liečby pravidelne sledovať“.

Údaje o účinnosti majú niekoľko nedostatkov a množstvo dostupných údajov je malé. Napriek tomu štúdia, kde sa Enurace 50 porovnáva s liekom Propaline (ACE129802) je presvedčivá, hoci nebola vykonaná analýza nepodradenosti (noninferiority). Predbežné výsledky preukazujú dobrý účinok v skúšobnej aj kontrolnej skupine (87 % v porovnaní s 85,5 %). Tento účinok by mohol byť trochu lepší u zvierat, ktoré ešte neboli liečené (93,7 % v porovnaní s 88,9 %). Tieto údaje sa zdajú byť veľmi presvedčivé, ak ich porovnáваме s 20 % u zvierat liečených placebom, ktoré sa stali kontinentnými, v štúdii ACE129801.

Výbor CVMP usúdil, že pomer rizík a prínosu pre tento liek je priaznivý.

Schválený súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie a písomná informácia pre používateľov sú výslednými verziami získanými počas postupu koordinačnej skupiny s nasledujúcou úpravou:

Časť 4.5 SPC a časť 12 písomnej informácie pre používateľov:

-----

**PRÍLOHA III**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A  
PÍSMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

#### **4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie**

Kardiovaskulárna funkčnosť psa by mala byť pred liečbou prípravkom Enurace 50 dôkladne zhodnotená a počas liečby by mala byť pravidelne kontrolovaná.

#### **12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA**

Kardiovaskulárna funkčnosť psa by mala byť pred liečbou prípravkom Enurace 50 dôkladne zhodnotená a počas liečby by mala byť pravidelne kontrolovaná.