

LIITE I

**LÄÄKEVALMISTEEN NIMI, LÄÄKEMUOTO, VAHVUUS, KOHDE-ELÄINLAJI,
ANTOREITTI JA MYYNTELUVAN HALTIJA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Hakija tai myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlaji	Antotapa ja -reitti	Suosittelun määrä
Alankomaat, Belgia, Espanja, Italia, Ranska, Saksa ja Yhdistynyt kuningaskunta	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Alankomaat + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletti	50 mg	Narttukoirat	Vain suun kautta, annetaan ruoan yhteydessä.	Aloitussuositus 2 mg efedriini-HCl/painokilo/päivä, annoksen kahtia jakamista suositellaan.

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

1. Johdanto ja taustatiedot

Enurace 50 hyväksyttiin ensimmäiseksi Alankomaissa 15. syyskuuta 2000. Keskinäinen tunnustamismenettely (MRS), jossa viitejäsenvaltiona (RMS) oli Alankomaat ja menettelyyn osallistuvina jäsenvaltioina (CMS) Belgia, Saksa, Espanja, Ranska, Italia ja Yhdistynyt kuningaskunta, aloitettiin 29. kesäkuuta 2006. Hakemus tehtiin direktiivin 2001/82/EY 12.3 artiklan mukaisesti itsenäisenä hakemuksena.

Keskinäisen tunnustamismenettelyn 90. päivänä, 27. syyskuuta 2006, Ranska ja Italia eivät voineet yhtyä myyntiluvan myöntämiseen, koska niiden mielestä oli olemassa vakavia riskejä eläinten terveydelle. Asia siirrettiin keskinäisen tunnustamisen ja hajautettujen menettelyjen koordinaatioryhmälle (CMDv) 60 päivän menettelyyn direktiivin 2001/82/EY 33 (1) artiklan mukaisesti sellaisena kuin se on muutettuna. Menettely päättyi 28. marraskuuta 2006. CMDv ei päässyt yksimielisyyteen menettelyn 60. päivään mennessä, koska Ranska ja Italia pitivät eriävän mielipiteensä voimassa. Asia siirrettiin eläinlääkekomitean (CVMP) käsiteltäväksi.

Ranskan mielestä riski-hyötyanalyysi on eläimille epäsuotuisa punnittaessa haittavaikutuksia (hyvin harvoissa tapauksissa eteisvärinää ja takykardiaa) ja mahdollisia hyötyjä virtsanpidätyskyvyttömyyden tehokkaassa hoidossa.

Italia hyväksyi hakemuksen, kun valmisteyhteenvedon sanamuotoja oli korjattu.

Joulukuun 2006 kokouksessaan CVMP aloitti Enurace 50:tä koskevan lausuntomenettelyn direktiivin 2001/82/EY 33 (4) artiklan mukaisesti sellaisena kuin se on muutettuna. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa kaikki vaadittavat tiedot (esiklininen ja kliininen dokumentaatio, mukaan lukien asiantuntijaraportit sekä vaikuttavuus- ja siedettävyydetkimukset) sen osoittamiseksi, että hyöty-riskisuhde on positiivinen hoidettavalle eläimelle.

2. Käsittely

Koska hoitovaihtoehtoja on vain vähän ja eutanasian riski on korkea hoidon epäonnistuessa tai jos sitä ei ole saatavilla, efedriini on toinen mahdollinen vaihtoehto - Propalinia Enuracen sijasta ja *vice versa*, huomioiden, että virtsanpidätyskyvyttömyyden sympatomimeettinen hoito on huomattavasti parempi vaihtoehto kuin hormonihoito (vaihtoehdot sille ovat kirurgiset hoidot, kuten kolposuspensio, uretropeksia ja endoskooppinen kollageeni-injektio hoitoon reagoimattomissa tapauksissa). Suositeltu annos (1–3 mg efedriini-HCl:ää/painokilo/päivä jaettuna kahteen suun kautta annettuun annokseen) on tehokas ja turvallinen, mutta jotkin eläimet saattavat tarvita suuremman annoksen sen takia, että efedriinin vaikutus vaihtelee yksilöllisesti. Hoito ei todella tehoa kaikkiin eläimiin mutta tehokkuuden taso on kuitenkin sellainen, että hoidosta on hyötyä.

Kun otetaan huomioon hoidon hyödyllisyys ja haittavaikutusten suhteellisen alhainen määrä, kuten myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä tutkimuksista käy ilmi, riski-hyötysuhdetta voidaan pitää suotuisana.

Enurace on ollut virallisesti hyväksytty vuodesta 2000 lähtien (Alankomaissa vuodesta 1995). Vuodesta 1998 lähtien on tehty myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia, ja haittavaikutuksia on valvottu säännöllisesti FAQ-järjestelmän avulla.

On selvää, että Enurace-hoito saattaa aiheuttaa koiralle haittavaikutuksia, jotka johtuvat efedriinin monimutkaisesta vaikutustavasta. Koirien virtsanpidätyskyvyttömyyden hoito ihmisille tarkoitetuilla lääkevalmisteilla tai efedriiniä sisältävien yhdistelmä lääkkeiden mukaisella annostustavalla on kuitenkin paljon vaarallisempi vaihtoehto, jos saatavilla ei ole tuotetta, joka on saanut myyntiluvan viitejäsenvaltiossa ja jonka teho on siellä todettu jo usean vuoden ajan.

Hakijan toimittamat tiedot osoittavat, että Enurace 50 on tehokas lääkevalmiste hoidettaessa virtsanpidätyskyvyttömyyttä narttukoirilla, joilta on poistettu munasarjat ja kohtu.

Turvallisuuden osalta tuote ei näytä aiheuttavan huomattavaa riskiä nuorille ja terveille eläimille. Euroopassa munasarjojen ja kohdun poistoleikkauksia tehdään eniten keski-ikäisille ja vanhoille nartuille. Koska virtsanpidätyskyvyttömyys voi ilmetä monta vuotta leikkauksen jälkeenkin, voidaan olettaa, että Enuracea käytettäisiin eniten hoitamaan vanhempia eläimiä, joilla jo on sydän- ja verenkiertojärjestelmä-, maksa-, munuais- ja muita sairauksia. Vaikka ikää ei huomioitu siedettävyytustutkimuksissa, se otettiin kuitenkin huomioon vaikuttavuustutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä tutkimuksissa. Sydämen toimintahäiriöt olivat yksi peruste poissulkemiselle; tutkimukset eivät siis anna tietoa lääkevalmisteen käyttämisestä näitä sairauksia potevien eläinten hoidossa, mutta näyttöä ei myöskään ole siitä, ettei sydänsairauspotilaita voitaisi hoitaa tällä lääkevalmisteella. Efedriinin käyttöön liittyviä mahdollisia riskejä tässä eläinryhmässä voidaan pienentää tarkoituksenmukaisilla hallintatoimenpiteillä.

3. Johtopäätökset ja suositukset

Toksisuutta koskeviin kysymyksiin hakija vastaa, että efedriinin farmakologisesta vaikutustavasta ja sietokyvyn yksilöllisen vaihtelun takia ei voida määritellä turvamarginaalia, ja annostuksen suurentaminen lisää myös hyvin tunnettujen haittavaikutusten voimakkuutta ja esiintymistiheyttä. Tämä johtopäätös hyväksytään. Vaikka toksisuustietoja kohde-eläinlajeille onkin vähän, efedriinihoidon haittavaikutukset tunnetaan hyvin ihmiskäytöstä, ja hakija on toimittanut myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tietoja valmisteen käytöstä koirilla. Käytettäessä suositeltua päiväannosta, joka valmisteyhteenvedon mukaan tulee määrittää tapauskohtaisesti, valmisteen käyttöturvallisuus on varmistettu riittävän hyvin.

Sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksiin liittyvänä valmisteyhteenvedon on muokattava alakohdassa 4.5 siten, että siihen lisätään lause ”Koiran sydän- ja verenkiertoelimistön toiminta on arvioitava huolellisesti ennen Enurace 50 -hoidon aloittamista, ja sitä on tarkkailtava hoidon aikana säännöllisin väliajoin.”

Tiedot lääkevalmisteen vaikuttavuudesta ovat sangen puutteellisia ja saatavilla on vain vähän tietoa. Tästä huolimatta Enurace 50:tä ja Propalineä vertaileva tutkimus (ACE129802) on vakuuttava, vaikka analyysiä ei olekaan tehty sen osoittamiseksi, että Enurace ei ole huonompi kuin Propaline. Alustavat tulokset osoittavat valmisteen hyvän tehon sekä koe- että verrokkiryhmissä (87 % vs. 85,5 %). Teho saattaa olla hieman suurempi eläimillä, jotka eivät ole saaneet hoitoa aikaisemmin (93,7 % vs. 88,9 %). Nämä luvut näyttävät hyvin vakuuttavilta verrattuna plasebohoitoa saaneisiin eläimiin, joista virtsanpidätyskyky parani vain 20 prosentilla tutkimuksessa ACE129801.

CVMP toteaa johtopäätöksensä, että tämän valmisteen riski-hyötysuhde on suotuisa.

Voimassa oleva valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinaatioryhmämenettelyn aikana laadittuja lopullisia versioita seuraavan muutoksen kera:

Valmisteyhteenvedon kappale 4.5 ja pakkausselosteen kappale 12.

.....

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Koiran sydämen ja verisuonten toiminta on arvioitava huolellisesti ennen Enurace 50 -hoidon aloittamista ja sitä on seurattava määrääjoin hoidon aikana.

12 Erityisvaroitukset

Koiran sydämen ja verisuonten toiminta on arvioitava huolellisesti ennen Enurace 50 -hoidon aloittamista ja sitä on seurattava määrääjoin hoidon aikana.