

ANNEXE I

**DÉNOMINATION, FORME PHARMACEUTIQUE, DOSAGE DU MÉDICAMENT,
ESPÈCES ANIMALES, VOIES D'ADMINISTRATION ET TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Pays-Bas, Belgique, Allemagne, France, Italie, Espagne et Royaume-Uni	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Pays-Bas + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	comprimés	50 mg	chiens (femelles)	voie orale uniquement, à mélanger à la nourriture	la dose de départ recommandée est une dose quotidienne de 2 mg d'éphédrine HCl par kg de poids corporel, administrée en deux prises

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

1. Introduction et contexte

Enurace 50 a reçu sa première autorisation de mise sur le marché le 15 septembre 2000 aux Pays-Bas. Une procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) a débuté le 29 juin 2006. Les Pays-Bas étaient l'État membre de référence (EMR) et les États membres concernés étaient la Belgique, l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni. La demande a été introduite conformément à l'article 12, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE sous la forme d'une demande indépendante.

Au jour 90 de la PRM, le 27 septembre 2006, la France et l'Italie ne pouvaient toujours pas se prononcer en faveur de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, étant donné la probabilité de risques graves pour la santé animale, selon ces États. La question a été transmise au groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et des procédures décentralisées CMD(v) pour une procédure de 60 jours, conformément à l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée. Cette procédure a pris fin le 28 novembre 2006. Au jour 60 de cette procédure, le CMD(v) n'était toujours pas parvenu à trouver un accord car la France et l'Italie maintenaient leur position. Par conséquent, le sujet a été transmis au CVMP.

La France considère que le rapport bénéfices/risques n'est pas favorable pour l'animal si l'on met en balance les effets indésirables (dans de très rares cas, fibrillation auriculaire et tachycardie) et les bénéfices potentiels du traitement effectif de l'incontinence.

L'Italie pourrait accepter la demande en cas de révision du texte du RCP.

Au cours de sa réunion de décembre 2006, le CVMP a engagé une procédure de saisine en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, pour Enurace 50. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devait apporter toutes les données disponibles (documentation préclinique et clinique, notamment les rapports d'experts et les études d'efficacité et de tolérance menées) soutenant un rapport bénéfices/risques positif pour l'animal traité.

2. Discussion

Pour des raisons d'options thérapeutiques très limitées, de risque élevé d'euthanasie en cas d'échec thérapeutique ou de coût élevé, une ultime solution est possible avec l'éphédrine: l'utilisation de Propalin à la place d'Enurace et *vice versa*, le traitement sympathicomimétique de l'incontinence urinaire offrant des résultats bien supérieurs au traitement hormonal (une alternative aux thérapies chirurgicales comme la colposuspension, l'urétropexie et l'injection endoscopique de collagène dans les cas réfractaires). La dose proposée de 1 à 3 mg d'éphédrine HCl/kg/jour en deux prises orales est efficace et sûre, mais certains animaux peuvent nécessiter une dose plus forte, d'où une variation individuelle de la réponse à l'éphédrine. Il est vrai que le traitement n'est pas efficace chez tous les animaux, mais son niveau d'efficacité est tel qu'un avantage thérapeutique existe.

Vu les bénéfices du traitement et le taux relativement faible d'effets indésirables, tel qu'il apparaît dans les études de surveillance post-commercialisation, le rapport bénéfices/risques est jugé favorable.

Enurace a fait l'objet d'une autorisation officielle en 2000 (il était disponible depuis 1995 aux Pays-Bas). Depuis 1998, des études de post-commercialisation ont été menées, ainsi qu'une surveillance assidue par système FAQ des effets indésirables.

Vu l'activité singulière de l'éphédrine, il ne fait aucun doute que le traitement du chien par Enurace est susceptible d'entraîner des réactions indésirables. L'utilisation de préparations destinées à l'être humain ou de présentations obtenues à partir d'un médicament composé contenant de l'éphédrine serait un choix bien plus risqué pour le traitement de l'incontinence urinaire chez le chien en cas d'indisponibilité de ce produit qui, par ailleurs, bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché et a montré son efficacité au sein de l'EMR depuis plusieurs années.

Les données fournies par le demandeur montrent qu'Enurace 50 est un médicament efficace dans le traitement de l'incontinence urinaire chez la chienne ayant subi une ovariohystérectomie.

S'agissant de la sécurité, le produit semble ne pas représenter de risque considérable pour l'animal jeune et en bonne santé. Cependant en Europe, l'ovariohystérectomie est plus souvent pratiquée chez la chienne d'âge moyen ou chez la chienne âgée. Étant donné que l'incontinence urinaire est susceptible de se produire plusieurs années après l'opération, on peut penser qu'Enurace sera principalement utilisé chez les animaux plus âgés, lesquels souffrent plus fréquemment d'affections cardiovasculaires, hépatiques, rénales et autres. Bien que l'influence de l'âge n'ait pas été reflétée dans les études de tolérance, elle a été prise en compte dans les études d'efficacité et de post-commercialisation. L'insuffisance cardiaque a constitué un des critères d'exclusion, c'est pourquoi les études ne donnent aucune information sur l'utilisation du produit chez l'animal atteint d'un tel trouble. Néanmoins, aucune des données recueillies ne suggère une impossibilité de traiter le sujet cardiaque par cette substance. Le risque potentiel lié à l'utilisation de l'éphédrine chez cette population d'animaux peut être réduit par la mise en place de mesures de prise en charge appropriées.

3. Conclusion et recommandations

En réponse aux questions relatives à la toxicité, le demandeur affirme que, vu l'effet pharmacologique de l'éphédrine et la variation individuelle de la densité de récepteurs, aucune marge de sécurité ne peut être déterminée et l'augmentation des doses sera associée à une intensité et une fréquence accrues des effets indésirables connus. Cette conclusion est acceptée. Bien que les données de toxicité chez l'animal cible soient limitées, les effets indésirables liés à un traitement par éphédrine sont bien connus chez l'être humain; le demandeur a également fourni certaines informations post-commercialisation concernant l'utilisation chez le chien. À la dose recommandée, laquelle, selon le RCP suggéré, devra être ajustée au niveau individuel, la sécurité est assurée de manière raisonnable.

Concernant les maladies cardiovasculaires, le RCP doit être modifié à la rubrique 4.5 afin de comporter la phrase suivante: «avant toute initiation de traitement par Enurace 50, évaluer minutieusement les fonctions cardiovasculaires du chien et poursuivre une surveillance périodique tout au long du traitement».

Les données d'efficacité illustrent plusieurs anomalies et la quantité de données disponibles est très limitée. Néanmoins, l'étude dans le cadre de laquelle Enurace 50 est comparé à Propalin (ACE129802) est convaincante, malgré l'absence d'analyse de non-infériorité. Les variables brutes montrent un effet favorable à fois dans le groupe testé et dans le groupe de contrôle (87 % contre 85,5 %), un effet qui pourrait s'avérer quelque peu supérieur chez les animaux naïfs de traitement (93,7 % contre 88,9 %). Ces chiffres sont d'ailleurs extrêmement convaincants lorsque comparés aux 20 % d'animaux traités par placebo ayant retrouvé une continence au cours de l'étude ACE129801.

Le CVMP a conclu que le rapport bénéfices/risques de ce médicament est favorable.

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination avec la modification suivante:

rubrique 4.5 du RCP et rubrique 12 de la notice:

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

4.5 Précautions particulières d'emploi

La fonctionnalité cardiovasculaire du chien doit être évaluée avec précaution avant de commencer le traitement avec Enurace 50 et doit être contrôlée périodiquement durant le traitement.

12. MISES EN GARDE PARTICULIERES

La fonctionnalité cardiovasculaire du chien doit être évaluée avec précaution avant de commencer le traitement avec Enurace 50 et doit être contrôlée périodiquement durant le traitement.