

BIJLAGE I

**NAAM, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL,
DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Nederland, België, Duitsland, Frankrijk, Italië, Spanje en Verenigd Koninkrijk.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Nederland + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletten	50 mg	Vrouwelijke honden	Uitsluitend voor orale toediening, toe te dienen met voedsel	Een aanvangsdosis van 2 mg Efedrine HCl per kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over twee orale toedieningen, wordt aanbevolen.

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding en achtergrond

Enurace 50 werd voor het eerst goedgekeurd in Nederland op 15 september 2000. Op 29 juni 2006 werd een procedure van wederzijdse erkenning gestart met Nederland als referentielidstaat en België, Duitsland, Spanje, Frankrijk, Italië en Verenigd Koninkrijk als betrokken lidstaten. De aanvraag werd ingediend overeenkomstig artikel 12, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG als een op zichzelf staande aanvraag.

Op 27 september 2006, dag 90 van de wederzijdse-erkenningprocedure, konden Frankrijk en Italië niet instemmen met de toekenning van een vergunning voor het in de handel brengen aangezien zij van oordeel zijn dat er potentieel ernstige risico's voor de gezondheid van de dieren verbonden zijn aan het gebruik van het product. De zaak werd doorverwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - CMD(v)) voor een procedure van 60 dagen overeenkomstig artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd. Deze procedure eindigde op 28 november 2006. De CMD(v) kon niet tot een akkoord komen tegen dag 60 van deze procedure, aangezien Frankrijk en Italië bij hun oorspronkelijke bezorgdheden bleven. De zaak werd dan ook doorverwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP).

Frankrijk is van oordeel dat na afweging van de nadelige effecten (in zeer zeldzame gevallen atriumfibrillatie en tachycardie) tegen de potentiële voordelen van een doeltreffende behandeling van incontinentie de baten/risicoanalyse ongunstig is voor het dier.

Italië kon de aanvraag aanvaarden met een herziening van de tekst van de SPC.

Tijdens zijn bijeenkomst van december 2006 startte het CVMP een verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 33(4) van Richtlijn 2001/82/EG zoals gewijzigd voor Enurace 50. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient alle ondersteunende gegevens (preklinische en klinische documentatie, inclusief deskundigenrapporten en studies uitgevoerd rond werkzaamheid en tolerantie van het geneesmiddel) te verstrekken om een positieve baten/risicoverhouding voor het behandelde dier te rechtvaardigen.

2. Discussie

Omwille van de zeer beperkte behandelingsmogelijkheden en het hoge risico van euthanasie als de behandeling faalt of te duur is, is efedrine een product dat naast andere middelen kan worden gebruikt. Men kan Propaline in plaats van Enurace of omgekeerd gebruiken. Een sympathicomimetische behandeling van urine-incontinentie verdient vanuit de voorkeur boven een hormonale behandeling (een alternatief is een operatie, zoals colposuspensie, urethrosuspensie en de endoscopische injectie van collageen in moeilijk te genezen gevallen). De voorgestelde dosis van 1 – 3 mg efedrine HCl /kg/dag, verdeeld over twee orale doses, is werkzaam en veilig, maar sommige dieren kunnen een hogere dosis nodig hebben. Dit houdt verband met individuele variaties in de respons op efedrine. De behandeling is inderdaad niet bij alle dieren succesvol, maar het niveau van werkzaamheid is zodanig dat de behandeling voordeel oplevert.

Rekening houdend met de voordelen van de behandeling en het relatief lage niveau van nadelige effecten, zoals blijkt uit PMS-studies, wordt de baten/risicoverhouding als gunstig beschouwd.

Enurace is officieel goedgekeurd sinds 2000 (sinds 1995 verkrijgbaar in Nederland). Sinds 1998 werden er post-marketingstudies uitgevoerd en werden de nadelige effecten regelmatig gecontroleerd aan de hand van het FAQ-systeem.

Het leidt geen twijfel dat de behandeling van de hond met Enurace aanleiding kan geven tot het optreden van nadelige reacties als gevolg van de bijzondere activiteit van efedrine. Als het product met een vergunning voor het in de handel brengen en een bewezen werkzaamheid in de referentielidstaat (RMS) jarenlang niet beschikbaar is, schuilt het gevaar vooral in het gebruik van efedrinebereidingen voor menselijk gebruik of toedieningsvormen bereid door een apotheek.

De door de aanvrager ingediende gegevens tonen aan dat Enurace 50 een werkzaam geneesmiddel is voor de behandeling van urine-incontinentie bij teven die een ovariohysterectomie ondergaan hebben.

Op het vlak van de veiligheid lijkt het product geen aanleiding te geven tot noemenswaardige risico's voor jonge en gezonde dieren. In Europa wordt een ovariohysterectomie echter het vaakst uitgevoerd bij oude teven en teven van middelbare leeftijd. Rekening houdend met het feit dat urine-incontinentie verschillende jaren na de operatie kan optreden, kan men veronderstellen dat Enurace het vaakst gebruikt zal worden bij oudere dieren, die vaker lijden aan cardiovasculaire, lever-, nier- en andere aandoeningen. Hoewel de invloed van leeftijd niet weerspiegeld werd in de tolerantiestudies, werd hiermee wel rekening gehouden in de werkzaamheids- en post-marketingstudies. Hartfunctiestoornissen vormden een van de exclusiecriteria. De studies geven dan ook geen informatie over het gebruik van het product bij dieren met een dergelijke aandoening. Maar er bestaan ook geen gegevens die erop wijzen dat dieren met een hartaandoening niet mogen worden behandeld met dit product. De mogelijke risico's verbonden aan het gebruik van efedrine in deze dierenpopulatie kunnen beperkt worden door het nemen van aangepaste maatregelen bij de behandeling.

3 Conclusies en aanbevelingen

In een reactie op de vragen in verband met toxiciteit, argumenteert de aanvrager dat er als gevolg van het farmacologische effect van efedrine en de individuele variaties in receptordensiteit geen veiligheidsmarge kan worden bepaald en dat hogere doses gepaard zullen gaan met een verhoging van de intensiteit en frequentie van de reeds gekende nadelige effecten. Deze conclusie wordt aanvaard. Hoewel de toxiciteitsgegevens voor het dier waarvoor het middel bestemd is schaars zijn, zijn de nadelige effecten verbonden aan een behandeling met efedrine bekend op basis van het gebruik bij mensen. De aanvrager heeft bovendien post-marketinginformatie ingediend omtrent het gebruik bij honden. In het aanbevolen dosisniveau, dat volgens de voorgestelde SPC individueel zou moeten worden aangepast, wordt de veiligheid tot op een redelijk niveau gegarandeerd.

Met betrekking tot de gerelateerde cardiovasculaire aandoeningen, dient de SPC gewijzigd te worden onder rubriek 4.5. De volgende zin dient in deze rubriek te worden opgenomen: "De werking van hart en bloedvaten van de hond dient zorgvuldig geëvalueerd te worden vóór het begin van de behandeling met Enurace 50 en moet ook tijdens de behandeling regelmatig gecontroleerd worden."

De gegevens op het vlak van werkzaamheid bevatten veel tekortkomingen en de beschikbare gegevens zijn schaars. De studie waarin Enurace 50 vergeleken wordt met Propaline (ACE129802) is evenwel overtuigend, hoewel er geen non-inferioriteitsanalyse werd uitgevoerd. Het globale resultaat laat een goed effect zien, zowel in de test- als in de controlegroep (87 % versus 85,5 %), een effect dat iets hoger zou kunnen zijn bij dieren die nog niet eerder behandeld werden (93,7 % versus 88,9 %). De cijfers lijken uiterst overtuigend in vergelijking met de 20 % dieren die met een placebo behandeld werden en die tijdens studie ACE129801 zindelijk werden.

Het CVMP concludeerde dat de baten/risicoverhouding voor dit product gunstig is.

De geldige samenvatting van de kenmerken van het product (SPC), de etikettering en de bijsluiter zijn de definitieve versies die werden opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep met de volgende wijziging:

Rubriek 4.5 van de SPC en rubriek 12 van de bijsluiter:

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

4.5 Besondere Vorsichtshinweise

Das kardiovaskulären funktionieren der Hund soll vor Anfang der Behandlung mit ENURACE 50 geprüft werden, und soll während die Behandlung periodisch kontrolliert worden.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Das kardiovaskulären funktionieren der Hund soll vor Anfang der Behandlung mit ENURACE 50 geprüft werden, und soll während die Behandlung periodisch kontrolliert worden.