

ANEXA I

**NUME, FORMA FARMACEUTICĂ, DOZAJUL PRODUSULUI MEDICAMENTOS, SPECII
ANIMALE, CĂI DE ADMINISTRARE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE
COMERCIALIZARE**

State membre	Solicitant sau deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea inventată a produsului	Forma farmaceutică	Dozaj	Specii animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată
Olanda, Belgia, Germania, Franța, Italia, Spania și Regatul Unit.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde The Netherlands + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tablete	50 mg	Cățele	Doar pentru administrare orală, a se administra împreună cu mâncarea	Doza inițială de Efedrină HCl este 2 mg kgc/zi în două doze.

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

1. Introducere și fundamente explicative

Utilizarea Enurace 50 a fost autorizată pentru prima dată în Olanda, în data de 15 septembrie 2000. O procedură de recunoaștere reciprocă a fost inițiată în data de 29 iunie 2006, având Olanda ca stat membru de referință și Belgia, Germania, Spania, Franța, Italia și Regatul Unit ca state membre vizate. Depunerea cererii s-a realizat în conformitate cu articolul 12 punctul 3 din Directiva 2001/82/CE ca cerere de sine stătătoare.

În ziua 90 a procedurii de recunoaștere reciprocă, 27 septembrie 2006, Franța și Italia au decis că nu pot acorda autorizația de comercializare, considerând că acest medicament prezintă riscuri asupra sănătății animalelor. Grupul de coordonare pentru proceduri de recunoaștere reciprocă și descentralizare în domeniul medicamentelor de uz veterinar a fost sesizat în legătură cu acest caz pentru o procedură cu o durată de 60 de zile, în conformitate cu articolul 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată. Procedura s-a încheiat în data de 28 noiembrie 2006. Grupul de coordonare pentru proceduri de recunoaștere reciprocă și descentralizare în domeniul medicamentelor de uz veterinar nu a putut ajunge la un acord până în a 60-a zi a acestei proceduri, întrucât Franța și Italia și-au menținut obiecțiile. Prin urmare, situația a fost adusă la cunoștința CVMP.

Franța consideră raportul risc/beneficiu nefavorabil pentru animale, atunci când efectele adverse (în rare cazuri de fibrilație atrială și tahicardie) sunt calculate în raport cu potențialele beneficii ale tratamentului efectiv al incontinenței.

Italia a fost dispusă să accepte cererea cu modificarea formulării din rezumatul caracteristicilor produsului.

CVMP, în timpul reuniunii din decembrie 2006, a inițiat o procedură de sesizare conform articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată pentru Enurace 50. Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să pună la dispoziție toate informațiile necesare (documentație preclinică și clinică, inclusiv rapoarte ale experților, rezultatele studiilor de eficacitate și toleranță), prin care să a justifice un raport risc/beneficiu pozitiv pentru animalul tratat.

2. Dezbateri

Ca urmare a opțiunilor de tratament foarte limitate și a riscului ridicat de eutanasiere în cazul în care tratamentul eșuează sau nu este accesibil, efedrina reprezintă o variantă de tratament – Propalin în loc de Enurace și invers, luând în considerare că tratamentul simpatomimetic al incontinenței urinare este preferat tratamentului hormonal (o alternativă este terapia chirurgicală, cum ar fi colposuspensia, uretropexia sau injectarea endoscopică de collagen în cazuri nereceptive). Doza propusă de Efedrină HCl de 1 – 3 mg /kg/zi, administrată în două doze, este eficientă și sigură, dar este posibil ca unele animale să aibă nevoie de doze mai mari, rezultat al variației individuale a reacției la efedrină. Într-adevăr, tratamentul nu este încununat de succes în toate cazurile, dar nivelul de eficacitate demonstrează avantajul acestui tratament.

Luând în considerare beneficiile tratamentului și nivelul relativ scăzut de efecte adverse, așa cum rezultă din studiile de monitorizare post-comercializare, raportul risc/beneficii este considerat a fi favorabil.

Enurace a fost autorizat oficial în 2000 (din 1995 este disponibil în Olanda). Începând cu 1998 s-au efectuat studii post-comercializare și monitorizări regulate a efectelor adverse prin intermediul sistemului de întrebări frecvente.

Nu există nicio îndoială că tratamentul câinelui cu Enurace poate implica efecte adverse ca urmare a acțiunii neobișnuite a efedrinei. Utilizarea produselor pe bază de efedrină pentru uz uman obținute de

la o farmacie cu laborator constituie o alternativă mult mai periculoasă pentru tratamentul incontinenței urinare la câini, dacă acest produs cu o autorizație de comercializare și eficiență demonstrată în statul membru de referință de-a lungul anilor rămâne indisponibil .

Informațiile furnizate de solicitant demonstrează că Enurace 50 este un produs medicamentos eficient pentru tratarea incontinenței urinare la cățele histerectomizate și anexectomizate.

În ceea ce privește siguranța, produsul nu prezintă riscuri considerabile în cazul animalelor tinere și sănătoase. Cu toate acestea, în Europa, histerectomia cu anexectomie este efectuată mai ales la animale de vârstă a doua și a treia. Ținând cont că incontinența urinară poate apărea la o distanță de câțiva ani după efectuarea operației, se poate presupune că Enurace va fi mai ales folosit la animale mai în vârstă, suferind în cele mai multe cazuri de afecțiuni cardiovasculare, renale, hepatice sau alte asemenea afecțiuni. Deși influența vârstei nu a fost reflectată în studiile de toleranță, aceasta a fost luată în considerare în studiile de eficacitate și post-comercializare. Disfuncțiile cardiace au reprezentat un criteriu de excludere din studiile efectuate, prin urmare acestea nu pot oferi informații despre utilizarea produsului la animale cu astfel de disfuncții, dar nici nu exclud pacienții cu probleme cardiace de la posibilitatea de tratare cu această substanță. Riscul asociat utilizării efedrinei la acest grup de animale poate fi redus prin intermediul măsurilor de tratament corespunzătoare.

3 Concluzii și recomandări

Ca răspuns la întrebările referitoare la toxicitate, solicitantul afirmă că datorită efectului farmacologic al efedrinei și datorită variației individuale a densității receptorilor, nu poate fi determinată o marjă de siguranță, iar dozele mărite vor fi asociate cu intensitatea și frecvența mărite a efectelor adverse binecunoscute. Această concluzie a fost acceptată. Deși datele privind toxicitatea pentru animalul țintă pot fi insuficiente, efectele adverse asociate tratamentului cu efedrină sunt binecunoscute la oameni, iar solicitantul a oferit unele informații post-comercializare cu privire la utilizarea la câini. La nivelul recomandat al dozei care, conform rezumatului caracteristicilor produsului propus, ar trebui să fie ajustat individual, siguranța este asigurată la un nivel rezonabil.

În ceea ce privește afecțiunile cardiovasculare, rezumatul caracteristicilor produsului trebuie modificat în secțiunea 4.5 pentru a include propoziția „funcția cardiovasculară a câinelui trebuie evaluată cu atenție înainte de începerea tratamentului cu Enurace 50 și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului”.

Datele privind eficiența sunt legate de câteva neajunsuri, iar cantitatea de date disponibilă este redusă. Cu toate acestea, studiul în care Enurace 50 este comparat cu Propalin (ACE129802) este convingător, deși o analiză de non-inferioritate nu a fost efectuată. Rezultatul indică efecte benefice la grupurile de testare și de control (87% vs 85,5%), un efect care poate fi ușor superior la animalele care nu au mai fost supuse unui tratament (93,7% vs 88,9%). Aceste cifre par foarte convingătoare când sunt comparate cu procentul de 20% rezultat la animalele tratate cu placebo care au dezvoltat continență în studiul ACE129801.

CVMP a decis că raportul risc/beneficiu pentru acest produs este favorabil.

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile sunt versiunile finale obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare cu următoarea modificare:

Secțiunea 4.5 a rezumatului caracteristicilor produsului și Secțiunea 12 a prospectului:

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETARE ȘI PROSPECT

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Funcția cardiovasculară a câinelui trebuie evaluată cu atenție înainte de începerea tratamentului cu Enurace 50 și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului.

12. ATENȚIONARE SPECIALĂ

Funcția cardiovasculară a câinelui trebuie evaluată cu atenție înainte de începerea tratamentului cu Enurace 50 și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului”.