

BILAGA I

**NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA, DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH
INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Medlemsstat	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsfrekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Nederländerna, Belgien, Tyskland, Frankrike, Italien, Spanien och Storbritannien.	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Nederländerna (31-36) 522 72 01 (31-36) 522 90 96 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletter	50 mg	Hund (tikar)	Endast för peroral administration, ska tas tillsammans med mat	En startdos på 2 mg efedrin HCl per kg kroppsvikt per dag uppdelat på två perorala doser rekommenderas.

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

1. Introduktion och bakgrund

Enurace 50 godkändes först för försäljning i Nederländerna den 15 september 2000. Ett förfarande för ömsesidigt erkännande startade den 29 juni 2006 med Nederländerna som referensmedlemsstat och Belgien, Tyskland, Spanien, Frankrike, Italien och Storbritannien som berörda medlemsstater. Ansökan gjordes i enlighet med artikel 12.3 i direktiv 2001/82/EG som en fristående ansökan.

Dag 90 av förfarandet för ömsesidigt erkännande, den 27 september 2006, kunde Frankrike och Italien inte gå med på ett godkännande för försäljning eftersom de ansåg att det fanns potentiellt allvarliga risker för djurs hälsa. Ärendet hänsköts till samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – veterinärmedicinska läkemedel, CMD(v), under ett 60-dagarsförfarande i enlighet med artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse. Detta förfarande avslutades den 28 november 2006. CMD(v) kunde inte nå någon överenskommelse dag 60 i detta förfarande, eftersom Frankrike och Italien vidhöll sina ståndpunkter. Ärendet hänsköts därför till CVMP.

Frankrike anser att nytta/risk-analysen är ofördelaktig för djuret när biverkningarna (i mycket sällsynta fall förmaksflimmer och takykardi) vägs mot de potentiella fördelarna med effektiv behandling av inkontinens.

Italien kunde godkänna ansökan med reviderad ordalydelse i produktresumén.

Under sitt möte i december 2006 inledde CVMP ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, för Enurace 50. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla alla stödande data (preklinisk och klinisk dokumentation, inklusive expertrapporter och genomförda effektivitets- och toleransstudier) som kan motivera ett positivt nytta/risk-förhållande för det behandlade djuret.

2. Diskussion

Med anledning av mycket begränsade behandlingsalternativ, hög risk för eutanasi om behandlingen misslyckas eller inte är överkomlig i pris, är efedrin en substans bland andra möjliga val – Propalin i stället för Enurace och vice versa, med hänsyn till att sympatikomimetisk behandling av urininkontinens är avsevärt bättre än hormonbehandling (ett alternativ är kirurgiska behandlingar som kolposuspension, uretropexi och endoskopisk injektion av kollagen i refraktära fall). Den föreslagna dosen på 1–3 mg efedrin HCl/kg/dag uppdelad på två perorala doser är effektiv och säker, men vissa djur kan behöva en högre dos vilket förknippas med individuell variation i svaret på efedrin. Behandlingen är visserligen inte framgångsrik hos alla djur, men effektivitetsnivån är sådan att det finns en fördel med behandlingen.

Med hänsyn tagen till nyttan av behandlingen och den relativt låga biverkansnivå som framgår av övervakningsstudierna efter det att produkten släppts ut på marknaden, anses risk/nytta-balansen fördelaktig.

Enurace har varit officiellt godkänt för försäljning sedan 2000 (tillgängligt sedan 1995 i Nederländerna). Sedan 1998 har uppföljande övervakningsstudier genomförts och biverkningar har regelbundet övervakats genom ett system med vanliga frågor.

Det finns ingen tvekan om att behandlingen av hund med Enurace kan inbegripa en förekomst av biverkningar på grund av den speciella aktiviteten hos efedrin. Användning av preparat eller doseringsformer som är märkta för människa och som erhålls från en sammansatt farmaci som innehåller efedrin utgör ett mycket farligare alternativ för behandling av urininkontinens hos hund, om produkten med godkännande för försäljning och bevisad effektiv användning under många år i referensmedlemsstaten inte är tillgänglig.

De uppgifter som den sökande tillhandahållit visar att Enurace 50 är ett effektivt läkemedel för behandling av urininkontinens hos tikar som genomgått ovariohysterektomi.

Beträffande säkerheten tycks produkten inte skapa någon avsevärd risk för unga och friska djur. I Europa utförs emellertid ovariohysterektomi oftast på medelålders och gamla tikar. Med hänsyn till att urininkontinens kan inträffa till och med flera år efter operationen kan det misstänkas att Enurace mestadels skulle användas hos äldre djur som oftare lider av hjärt-kärl-, lever- njur- och andra sjukdomar. Även om ålderns inverkan inte avspeglades i toleransstudierna har hänsyn tagits till åldern vid effektivitetsstudierna och de uppföljande studierna efter godkännandet för försäljning. Beträffande hjärtdysfunktion var detta ett av exklusionskriterierna, varför studierna inte ger någon information om användning av produkten hos djur med ett sådant tillstånd, men det finns heller inga uppgifter som tyder på att hjärtpatienter inte får behandlas med ämnet. En möjlig risk som förknippas med användning av efedrin i denna djurgrupp kan minskas genom lämpliga behandlingsåtgärder.

3. Slutsats och rekommendation

Som svar på frågorna beträffande toxicitet argumenterar den sökande att det med hänsyn till den farmakologiska effekten hos efedrin och den individuella variationen i receptortäthet inte kan fastställas någon säkerhetsmarginal och att ökande doser kommer att förknippas med ökad intensitet och frekvens av välkända biverkningar. Denna slutsats accepteras. Även om toxicitetsuppgifterna för måldjuret kan vara otillräckliga, är de biverkningar som förknippas med efedrinbehandling välkända från human användning och den sökande har tillhandahållit viss information efter godkännandet för försäljning beträffande användning på hundar. Vid den rekommenderade dosnivån, som enligt den föreslagna produktresumén ska justeras individuellt, garanteras rimlig säkerhet.

Med hänsyn till de relaterade kardiovaskulära sjukdomarna ska produktresumén ändras under avsnitt 4.5, så att meningen ”hundens kardiovaskulära funktion ska noggrant bedömas före behandlingsstart med Enurace 50 och den ska regelbundet övervakas under behandlingen” ingår.

Effektivitetsuppgifterna har flera brister och den tillgängliga mängden uppgifter är sparsam. Den studie i vilken Enurace 50 jämförs med Propaline (ACE129802) är dock övertygande även om inte någon icke-underlägsenhetsanalys har utförts. Det obearbetade resultatet visar god effekt både i test- och kontrollgrupper (87 procent mot 85,5 procent), en effekt som kan vara något högre hos behandlingsnaiva djur (93,7 procent mot 88,9 procent). Dessa siffror verkar mycket övertygande vid jämförelse med de 20 procent placebobehandlade djur som blev kontinenta i studien ACE129801.

CVMP fann att risk/nytta-förhållandet för denna produkt är gynnsamt.

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen, med följande ändring:

Avsnitt 4.5 i produktresumén och avsnitt 12 i bipacksedeln:

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Hundens kardiovaskulära funktion ska noggrant fastställas innan behandlingen med Enurace 50 påbörjas samt övervakas regelbundet under behandlingen.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Hundens kardiovaskulära funktion ska noggrant fastställas innan behandlingen med Enurace 50 påbörjas samt övervakas regelbundet under behandlingen.