

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА НАИМЕНОВАНИЯТА, ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ФОРМА,
КОНЦЕНТРАЦИЯТА НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИТЕ ПРОДУКТИ,
ВИДОВЕТЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН, НАЧИН НА
ПРИЛОЖЕНИЕ, ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-
ЧЛЕНКИ**

<u>Държава-членка/ЕИП</u>	<u>Притежател на лиценза за употреба</u>	<u>Търговско наименование на ВМП</u>	<u>Фармацевтич на форма</u>	<u>Концентрация</u>	<u>Видове животни, за които е предназначени</u>	<u>Честота и начин на приложение</u>	<u>Препоръчителна доза</u>
Австрия	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Белгия	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Дания	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Германия	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Гърция	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Испания	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Финландия	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Ирландия	Intervet International B.V.	Vasotop P 0,625 mg;	Таблетки	0,625; 1,25 или	Кучета	Ежедневно,	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg,

	P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки		2,5 mg рамиприл		перорално	ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Люксембург	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0,625; 1,25 или 2,5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Нидерландия	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0.625; 1.25 или 2.5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение
Норвегия	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки	Таблетки	0.625; 1.25 или 2.5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след двуседмично лечение
Португалия	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета	Таблетки	0.625; 1.25 или 2.5 mg рамиприл	Кучета	Ежедневно, перорално	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ако животното не се е повлияло след две седмици на лечение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ НА ИЗМЕНЕНИЕТО

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА VASOTOP P 0,625 MG, ТАБЛЕТКИ ЗА КУЧЕТА И КОТКИ, VASOTOP P 1,25 MG, ТАБЛЕТКИ ЗА КУЧЕТА И КОТКИ И VASOTOP P 2,5 MG, ТАБЛЕТКИ ЗА КУЧЕТА И КОТКИ

1. Въведение

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg и Vasotop P 2,5 mg таблетки са ветеринарномедицински продукти, съдържащи активната съставка рамиприл в концентрации от съответно 0,625 mg, 1,25 mg и 2,5 mg. Рамиприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Продуктите понастоящем са одобрени за употреба при кучета за лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II, III и IV), дължаща се на хронично дегенеративно клапно заболяване, или кардиомиопатия, със или без терапия с диуретик (фуросемид) или сърдечен гликозид (дигоксин/метилдигоксин).

Притежателят на лиценза за употреба, Intervet International B.V., подава заявление за изменение тип II, обект на процедура за взаимно признаване за Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg и Vasotop P 2,5 mg таблетки за кучета, с оглед да бъде включено ново показание за котки, както следва:

„За понижаване на повишено систолично кръвно налягане (между 160 и 230 mm Hg) и контрол на свързаните клинични симптоми.“

Предложената препоръчителна терапевтична доза за новото показание е 0,125 mg рамиприл/kg телесно тегло веднъж дневно. В зависимост от повлияването от лечението е възможно да се удвои дозата до 0,25 mg рамиприл/kg телесно тегло дневно. Следните три концентрации на таблетките са засегнати в настоящото заявление; Vasotop P 0,625 mg таблетки, Vasotop P 1,25 mg таблетки и Vasotop P 2,5 mg таблетки.

След невъзможността за постигане на съгласие между референтната държава-членка и засегнатата държава-членка (Белгия) на ден 90 от процедура на Координационната група за процедурата за взаимно признаване и за децентрализираната процедура– ветеринарни продукти (CMD(v)), CVMP е сезиран по въпроса. Националните компетентни органи на Белгия имат опасения, че не е възможно да се направи заключение относно клиничната ефикасност на продукта по отношение на системната хипертония при котки при липсата на плацебо контролирана група в основните полеви изпитвания.

2. Оценка на въпросите, свързани с ефикасността

2.1. Ефикасност на Vasotop P за лечение на артериална хипертония при котки

Притежателят на лиценза за употреба представя данни, според които рамиприл (активната съставка на Vasotop P) води до значимо понижение на систоличното кръвно налягане при котки с лека до тежка хипертония. Наблюдавано е стабилно понижено систолично кръвно налягане за период до 6 месеца и кръвното налягане е контролирано в 24-часовия интервал между две последователни приложения на Vasotop P при всички котки. Освен това рамиприл се понася добре от всички лекувани котки.

CVMP счита, че поради малкия брой случаи и липсата на сравнителна статистика основните резултати от проучването по-скоро „показват обща представа“, отколкото определена клинична ефикасност. Въпреки това се отбелязва увеличената продължителност на ефекта по време на тези 6 месеца, в допълнение към неговата ефикасност по време на целия интервал между отделните приложения.

2.2. Многоцентрово полево изпитване с Vasotop P за лечение на хипертония при котки

ПЛУ представя данни, според които 53% (40 от 76) от включените котки имат концентрации на урея над горната граница на референтния интервал. 22% (17 от 76) от включените котки имат концентрации на креатинин над границата.

При включване в изпитването около 33% от случаите имат систолично кръвно налягане между 160 и 180 mm Hg (ниво на риск III) и 67% \geq 180 mm Hg систолично кръвно налягане (ниво на риск IV).

Почти 82% от включените котки имат поне един клиничен симптом, свързан с хипертония. Най-често наблюдаваните клинични симптоми са полиурия-полидипсия (34%), сърдечен шум (28%) и отлепване или кръвоизлив в ретината (25%). Не е наблюдавана статистическа разлика в разпределението на клиничните симптоми сред случаите, когато са разпределени според нивото на риск ($p=0,5296$). Средното систолично кръвно налягане при котки, със или без клинични симптоми, по време на включването е в същия интервал (съответно 188,2 и 195,8 mm Hg) и не е статистически различно ($p=0,2132$).

Няма значими разлики между нива на риск III и IV за възраст, телесно тегло, сърдечна честота и концентрации на общ тироксин, урея и креатинин.

CVMP счита, че е налице значимо понижение на стойностите на кръвното налягане след лечението, в сравнение с тези преди лечението. Въпреки това въпросът е дали може да се констатира, че положителният отговор е наистина свързан с лечението, а не с плацебо (спиране на ефекта „хипертония на бялата престилка“) ефекта. В допълнение, като се има предвид, че не съществува одобрен референтен продукт (положителна контролна група) се твърди, че няма да е неетично да се включи отрицателна контролна група, тъй като не е задължително хипертонията да бъде животозастрашаваща. Клинични симптоми като кръвоизлив в ретината и дори полиурия-полидипсия могат да бъдат доста тежки и не се очаква да се повлияят от плацебо ефекта. Все пак всяко заболяване се развива през целия живот на животното и по време на клиничното изпитване; докато изменението по време на проучването се увеличава или понижава спонтанно. Поради това, както е споменато, клиничните симптоми могат да се подобрят (освен пълно отлепване на ретината). Поради изменението е наложително да има контролна група. Необходимо е да се приеме, че винаги е налице плацебо ефект. Степента му зависи както от заболяването, така и от клиничната обстановка, и може да се определи единствено чрез сравнение с друга група. В контекста на настоящето проучване „ефектът на бялата престилка“ трябва да повлияе и двете групи в еднаква степен по отношение на появата на лечебен ефект.

2.3. Процент котки с различен брой клинични симптоми и тяхното повлияване от лечението

ПЛУ предоставя данни, за да покаже, че от 82% от котките имат поне един клиничен симптом, а 46% имат два клинични симптома или повече. В допълнение на ден 63 само 53% от котките все още имат поне един клиничен симптом. Ако се представи по-подробно, 32% от котките имат само един клиничен симптом, а останалите 21% от котките имат два или повече клинични симптома.

CVMP отбелязва, че се наблюдава по-силно повлияване за относително неспецифичните клинични симптоми (напр. полиурия, полидипсия, летаргия и др.), докато най-слабо повлияване се наблюдава по отношение на очните лезии (слепота, нагъване на съдовете и отлепване на ретината). CVMP счита, че свързаните с хипертонията очни лезии (вече появили се) са много трудно лечими/обратими, дори и ако хипертонията в следствие се контролира. Във връзка с неспецифичните симптоми като полиурия, полидипсия и др., CVMP счита, че е правдоподобно да съществува зависимост между подобрението на нивата на кръвното налягане и подобрението на подобни симптоми.

В допълнение от притежателя на лиценза за употреба е изискано да предостави допълнително разяснение във връзка с процента котки с тежка хипертония (напр. систолично кръвно налягане > 180 mm Hg), които впоследствие имат нормално кръвно налягане или имат понижение на систоличното кръвно налягане >20 mm Hg след лечението.

Притежателят на лиценза за употреба пояснява, че средното понижение на кръвното налягане в тежко засегнатата група (систолично кръвно налягане > 180 mm Hg) е $-25,5$ mm Hg, докато в средно засегнатата група (систолично кръвно налягане между 160 mm Hg и 180 mm Hg) то е $-18,3$ mm Hg. От 43 котки, които принадлежат към тежко засегнатата група на ден 0, общо 26

котки (60,5%) нормализират кръвното си налягане или имат понижение на систоличното кръвно налягане на ден 63 с повече от 20 mm Hg. От тези 26 котки 14 са с нормализирано кръвно налягане до ден 63. Останалите 12 котки имат понижение на систоличното кръвно налягане с повече от 20 mm Hg (средно понижение от 36,6 mm Hg, интервал 20 mm Hg до 57,8 mm Hg), но все още са над границата на нормалното кръвно налягане – 160 mm Hg.

CVMP счита, че е важно да се подчертае фактът, че от литературата е известно, че нито едно налично понастоящем лекарство не е 100% ефективно за лечение на хипертония при котки и процент на успешно лечение от около 50% се счита за нормален. Поради това се отбелязва фактът, че 63% от тежко засегнатите котки са с нормализирано кръвно налягане или имат понижение на систоличното кръвно налягане с повече от 20 mm Hg след лечение с Vasotop P; приема се, че 12/26 котки нямат понижение на кръвното налягане до нормални стойности, като също така се отбелязва, че има средно понижение на систоличното кръвно налягане от 37 mm Hg при котки с тежка форма на хипертония. Въпреки това, без директно сравнение с отрицателна контролна група не е възможно да се каже дали този ефект се дължи на лечението.

2.4. Грешка при измерването на апарата, използван за измерване на кръвното налягане на котките

ПЛУ предоставя информация за два апарата на Доплер, използвани за измерване на систоличното кръвно налягане в основното полево проучване. Предоставени са литературни доклади в подкрепа на връзката между стойностите на кръвното налягане при директно измерване и при използване на апарати на Доплер. В допълнение притежателят на лиценза за употреба заявява, че в проучването са участвали само опитни изследователи с подходящо обучение за работа с апарати и че измерванията са проведени в съответствие с консенсусното становище на ACVIM¹. Притежателят на лиценза за употреба предоставя данни за коефициента на вариация между петте отделни измервания, проведени в различните времеви точки на проучването. Средният коефициент на вариация е приблизително 3% във всички изследвани времеви точки; тези стойности са подобни на стойностите на коефициента на вариация, съобщени в литературата от Snyder² (1998). Въз основа на подадената аргументация, CVMP счита, че използваните апарати за измерване на кръвното налягане са подходящи и събраните данните са стабилни.

2.5. Подобрене на хипертонията при липса на отрицателна контролна група

Притежателят на лиценза за употреба представя данни от собственото проучване и от литературата, за да опровергае възможността подобренieto на стойностите на систоличното кръвно налягане да е свързано с привикване към „ефекта на бялата престилка“. Данните на притежателя на лиценза за употреба показват, че средната стойност на първото измерване (която не е използвана) е с 6–10 mm Hg по-висока от стойностите в следващите 5 измервания, които са използвани за изчисляване на съобщената стойност (това е в съответствие с подхода в консенсусното становище на ACVIM); този резултат е независим от момента, в който е извършено измерването, и поради това не са намерени доказателства за привикване. Притежателят на лиценза за употреба заявява, че резултатът е в съответствие с този докладван преди това от Belew³ (1999), който изследва възможността за привикване при лабораторни котки, подложени на „фалшиви“ клинични посещения за измерване на кръвното им налягане. CVMP счита, че данните от проучването на притежателя на лиценза за употреба и данните, докладвани от Belew (1999), не подкрепят концепцията за привикване при котки по отношение на измерването на кръвното налягане.

Притежателят на лиценза за употреба обмисля също дали средното понижение на стойностите на систоличното кръвно налягане не може да се отдаде на други фактори в проучването, които

¹ Консенсусно решение на ACVIM 2007. J Vet Intern Med, 2007, 21. P. 542–558.

² Snyder P.S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. J Vet Intern Med, 1998, 12. P. 157–162.

³ Belew A.M., Barlett T., Brown S.A. Evaluation of the white-coat effect in cats. J Vet Intern Med, 1999, 13. P. 134–142.

не са свързани с лечението. Докато не бъде идентифициран такъв фактор, CVMP имат опасения, че списъкът с проучени фактори не е изчерпателен и всъщност са изследвани само два такива параметъра (напр. диетата и съпътстващото лечение). Приема се, че „ефектът на бялата престилка“, в случаите когато е голям, достига до около 20%. Приема се, че ефектът, наблюдаван от притежателя на лиценза за употреба при проследяване на повлияването (вж. т. 2.3), е по-голям. Въпреки това факторът „чиста случайност“ не може да бъде количествено определен в това проучване без наличието на плацебо група.

2.6. Коментари по отношение на това, дали е възможно да се планира и проведе плацебо контролирано проучване, като е установена спасителна терапия в определени моменти на периода на проучването

Притежателят на лиценза за употреба представя аргументация, която покрива следните точки:

- Нелекуваната хипертония е свързана със значителен риск от увреждане на целевите органи.
- Някои скорошни проучвания съобщават за ниска средна преживяемост при котки с хипертония – 4-7 месеца при липса на лечение (Chetboul⁴ et al., 2003) и приблизително 9 месеца дори при лечение.
- Единственото плацебо контролирано проучване на хипертонията при котки съобщава, че всички 4 котки на плацебо са прехвърлени в лекуваната група (амлодипин) след само 7 дни (не е посочена причина – Snyder, 1998).
- Дори кратко лечение с плацебо от 28 до 63 дни може да се свърже с необратими патологични промени в органи като очите (напр. отлепване на ретината/слепота).
- На притежателя на лиценза за употреба вече се е налагало да изостави идеята за контролна група на плацебо в друго проучване за хронична бъбречна недостатъчност поради нежеланието на собствениците да се съгласят с потенциално прекъсване на лечението.

Като приема напълно научната достоверност на изискването за контролни групи в клиничните проучвания, CVMP счита, че значителна част от плацебо контролираните котки, страдащи от средна до тежка форма на хипертония (напр. систолично кръвно налягане, по-голямо от 180 mm Hg), ще бъдат подложени на риск от увреждане на целеви органи, ако не бъдат лекувани в продължение на над 63 дни. CVMP счита, че има етични проблеми за ветеринарните лекари, поради оставянето без лечение на котки със значителна хипертония, което е в противоречие със сегашната най-добра клинична практика (консенсусно становище на ACVIM от 2007 г.). Тъй като много от клиничните симптоми са неспецифични и са сърдечносъдови по природа, спасителната терапия е възможна и повече от достатъчна за лечение на тези симптоми. CVMP счита, че би било по-малко неетично да се рискува малък брой животни да не бъдат лекувани за кратък период от време, отколкото да се одобри неефикасен продукт.

2.7. Оценка на съотношението полза/риск

Въпреки забележимото понижение на систоличното кръвно налягане и правдоподобната връзка между понижението на кръвното налягане и подобрението на клиничните симптоми, без сравнение с контролна група, не е сигурно, че този ефект се дължи на лечението. Поради това оценката на съотношението полза/риск се смята за неблагоприятно за предложеното клинично показание при котки.

⁴ Chetboul V., Lefebvre H.P., Pinhas C., Clerc B., Boussouf M., Pouchelon J.L. Spontaneous feline hypertension: Clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. J Vet Intern Med, 2003, 17. P. 89–95.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ НА ИЗМЕНЕНИЕ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Като се има предвид, че:

- CVMP разглежда сезирането по член 6, параграф 12 на Регламент ЕО № 1084/2003 на Комисията за Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1.25 mg и Vasotop P 2,5 mg, таблетки за кучета и сродни имена (вж. приложение I) и цялата подадена информация в писмен вид и по време на устните обяснения,
- CVMP заключава, че не е ясно дали отчетеното понижение на систоличното кръвно налягане и клиничните симптоми при хипертонични котки след лечение с Vasotop P са действително свързани с лечението,
- CVMP заключава, че отсъствието на отрицателна контролна група (плацебо група) в основното полево клинично проучване се счита за неприемливо,
- CVMP решава, че понастоящем съотношението полза/риск за Vasotop P в това изменение е неблагоприятно,

Поради това CVMP препоръчва отказ на изменението в лиценза за употреба за ветеринарномедицинските продукти, посочени в приложение I.