

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKEN DER TIERARZNEIMITTEL, DER TIERARTEN, DER ARTEN DER ANWENDUNG UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN

<u>Mitgliedstaat / EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Stärke</u>	<u>Tierart</u>	<u>Häufigkeit und Art der Anwendung</u>	<u>Empfohlene Dosis</u>
Österreich	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Belgien	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Dänemark	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, Tablette	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Deutschland	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Griechenland	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Spanien	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Finnland	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Irland	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer	Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg, Vasotop P 2,5 mg, Tablette	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung

	The Netherlands						nicht anspricht
Luxemburg	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Niederlande	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Norwegen	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, Tablette	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht
Portugal	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, Tablette für Hunde	Tablette	0,625, 1,25 oder 2,5 mg Ramipril	Hunde	Täglich, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, wenn das Tier nach 2-wöchiger Behandlung nicht anspricht

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE VERSAGUNG DER ÄNDERUNG

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON VASOTOP P 0,625 MG TABLETTE FÜR HUNDE UND KATZEN, VASOTOP P 1,25 MG TABLETTE FÜR HUNDE UND KATZEN UND VASOTOP P 2,5 MG TABLETTE FÜR HUNDE UND KATZEN

1. Einleitung

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg und Vasotop P 2,5 mg Tabletten sind Tierarzneimittel, die den Wirkstoff Ramipril in Konzentrationen von 0,625 mg, 1,25 mg bzw. 2,5 mg enthalten. Ramipril ist ein Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer). Die Arzneimittel sind gegenwärtig für die Anwendung bei Hunden zur Behandlung von kongestiver Herzinsuffizienz (Schweregrad II, III und IV gemäß NYHA-Klassifikation) aufgrund chronischer degenerativer Herzklappenerkrankung oder Kardiomyopathie, mit oder ohne Zusatzbehandlung mit Diuretika (Furosemid) oder Herzglykosiden (Digoxin/Methyldigoxin), zugelassen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Intervet International B.V., beantragte Typ-II-Änderungen nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung für Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg und Vasotop P 2,5 mg Tabletten für Hunde, um die Genehmigung auf die folgende neue Indikation für Katzen zu erweitern:

„Zur Senkung von erhöhtem systolischem Blutdruck (zwischen 160 und 230 mmHg) und Behandlung der damit verbundenen klinischen Zeichen.“

Die vorgeschlagene empfohlene therapeutische Dosis für diese neue Indikation beträgt 0,125 mg Ramipril/kg Körpergewicht einmal täglich. Je nach Ansprechen auf die Therapie kann die Dosis auf 0,25 mg Ramipril/kg Körpergewicht/Tag verdoppelt werden. Der vorliegende Antrag umfasst die drei Tablettenstärken Vasotop P 0,625 mg Tablette, Vasotop P 1,25 mg Tablette und Vasotop P 2,5 mg Tablette.

Nachdem bis zum Tag 90 des CMD(v)-Verfahrens keine Einigung zwischen dem Referenzmitgliedstaat und einem betroffenen Mitgliedstaat (Belgien) erzielt werden konnte, wurde der CVMP mit der Angelegenheit befasst. Die zuständige nationale Behörde Belgiens hatte einzuwenden, dass die klinische Wirksamkeit des Arzneimittels bei der Senkung der systemischen Hypertonie bei Katzen in Ermangelung einer Placebokontrollgruppe in den zulassungsentscheidenden Feldstudien nicht abschließend beurteilt werden konnte.

2. Beurteilung der Wirksamkeitsfragen

2.1. Wirksamkeit von Vasotop P bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Katzen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten vor, nach denen Ramipril (Wirkstoff von Vasotop P) eine ausgeprägte Senkung des systolischen Blutdrucks bei Katzen mit leichter bis schwerer Hypertonie bewirkte. Eine anhaltende Senkung des systolischen Blutdrucks wurde für bis zu 6 Monate beobachtet, und der Blutdruck wurde bei allen Katzen während des gesamten 24-Stunden-Zeitraums zwischen zwei aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Vasotop P gesenkt. Außerdem war Ramipril bei allen behandelten Katzen gut verträglich.

Der CVMP war der Ansicht, dass es sich aufgrund der geringen Fallzahlen und der fehlenden Vergleichsdaten bei den Hauptergebnissen dieser Studie eher um einen Nachweis der Richtigkeit des therapeutischen Konzepts („Proof of concept“) als um einen endgültigen Nachweis der klinischen Wirksamkeit handelte. Die lange Dauer der Wirkung über 6 Monate sowie die Wirksamkeit während des gesamten Intervalls zwischen den Verabreichungen wurde jedoch zur Kenntnis genommen.

2.2. Multizentrische Feldstudie mit Vasotop P zur Behandlung der Hypertonie bei Katzen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten vor, denen zufolge 53 % (40 von 76) der in die Studie einbezogenen Katzen Harnstoffkonzentrationen über der oberen Grenze des Referenzbereichs hatten. 22 % (17 von 76) der Katzen hatten Kreatininkonzentrationen über dem Schwellenwert.

Etwa 33 % der Fälle hatten bei Aufnahme in die Studie einen systolischen Blutdruck zwischen 160 und 180 mmHg (Risikokategorie III) und 67 % einen systolischen Blutdruck \geq 180 mmHg (Risikokategorie IV).

Fast 82 % der in die Studie einbezogenen Katzen wiesen mindestens ein klinisches Zeichen der Hypertonie auf. Die am häufigsten beobachteten klinischen Zeichen waren Polyurie/Polydipsie (34 %), Herzgeräusche (28 %) und Netzhautablösung/-blutungen (25 %). Es wurde kein statistischer Unterschied in der Verteilung der klinischen Zeichen zwischen den nach der Risikokategorie stratifizierten Fällen festgestellt ($p=0,5296$). Der durchschnittliche systolische Blutdruck bei Aufnahme in die Studie lag bei Katzen mit oder ohne klinische Zeichen in demselben Bereich (188,2 bzw. 195,8 mmHg), und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,2132$).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risikokategorien III und IV in Bezug auf Alter, Körpergewicht, Herzfrequenz und die Gesamtthyroxin-, Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen.

Nach Ansicht des CVMP zeigte sich eine deutliche Abnahme des gemessenen Blutdrucks zwischen den Werten vor und nach der Behandlung. Die Frage war jedoch, ob feststellbar war, inwieweit die vorteilhafte Wirkung wirklich durch die Behandlung bedingt oder vielmehr auf einen Placeboeffekt („white coat hypertensive habituation“) zurückzuführen war. Da es außerdem kein zugelassenes Referenzarzneimittel (positive Kontrolle) gibt, wäre es nicht unethisch gewesen, eine negative Kontrollgruppe in die Studie einzubeziehen, weil die Hypertonie nicht unbedingt lebensbedrohlich ist. Klinische Zeichen, wie zum Beispiel Netzhautblutung und sogar Polyurie/Polydipsie, können sehr schwerwiegend sein und dürften nicht so einfach auf einen Placeboeffekt ansprechen. Bei jeder klinischen Erkrankung entwickeln sich die Krankheitszeichen jedoch im Laufe des Lebens des Tieres und der Dauer der klinischen Prüfung. Das Delta nimmt in der Studie spontan zu oder ab. Deshalb können die erwähnten klinischen Zeichen (außer der vollständigen Netzhautablösung) abklingen. Wegen des Deltas ist eine Kontrollgruppe notwendig. Es muss immer davon ausgegangen werden, dass ein Placeboeffekt vorhanden ist. Wie groß oder klein die Wirkung dieses Placeboeffektes ist, hängt ebenso von der Krankheit wie von der klinischen Situation ab und kann nur durch einen Vergleich mit einer anderen Gruppe bestimmt werden. Im Rahmen der aktuellen Studie sollte sich ein „Weißkittelfeffekt“ auf beide Gruppen gleichermaßen auswirken, damit ein Behandlungseffekt zutage treten kann.

2.3. Prozentsatz der Katzen mit unterschiedlicher Anzahl an klinischen Zeichen und ihr Ansprechen auf die Behandlung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten vor, die zeigten, dass von den 82 % der Katzen mit mindestens einem klinischen Zeichen 46 % zwei oder mehr klinische Zeichen hatten. Nach 63 Tagen wiesen nur 53 % der Katzen noch mindestens ein klinisches Zeichen auf. Die weitere Aufschlüsselung zeigt, dass 32 % der Katzen nur noch ein klinisches Zeichen und die restlichen 21 % der Katzen noch zwei oder mehr klinische Zeichen aufwiesen.

Der CVMP wies darauf hin, dass für die relativ unspezifischen klinischen Zeichen (wie beispielsweise Polyurie, Polydipsie, Lethargie usw.) bessere Wirkungen erzielt wurden, während für die okulären Läsionen (Erblindung, Gefäßtortuositas und Netzhautablösung) das schlechteste Ansprechen beobachtet wurde. Der CVMP ist der Ansicht, dass durch Hypertonie bedingte Augenschädigungen (wenn sie erst einmal eingetreten sind) schwerer wieder abklingen bzw. sich schwerer wieder zurückbilden, selbst wenn die Hypertonie anschließend unter Kontrolle gebracht wird. In Bezug auf die unspezifischen Zeichen wie zum Beispiel Polyurie, Polydipsie usw. ist es nach Ansicht des CVMP plausibel, dass eine Korrelation zwischen der Verbesserung der Blutdruckwerte und dem Abklingen dieser Zeichen besteht.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde außerdem aufgefordert, eine weitere Klarstellung zum Prozentsatz der stark hypertensiven Katzen (systolischer Blutdruck $>$ 180 mmHg) einzureichen, die nach der Behandlung normotensiv wurden oder eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um $>$ 20 mmHg zeigten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellte klar, dass die mittlere Abnahme in der stark betroffenen Gruppe (systolischer Blutdruck $>$ 180 mmHg) -25,5 mmHg betrug, während sie in

der mäßig betroffenen Gruppe (systolischer Blutdruck zwischen 160 mmHg und 180 mmHg) -18,3 mmHg betrug. Von den 43 Katzen der stark betroffenen Gruppe am Tag 0 wurden bis zum Tag 63 insgesamt 26 Katzen (60,5 %) normotensiv oder zeigten eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um > 20 mmHg. Von diesen 26 Katzen waren 14 am Tag 63 normotensiv. Die anderen 12 Katzen hatten bis zum Tag 63 eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um > 20 mmHg (mittlere Abnahme von 36,6 mmHg, Bereich 20 mmHg bis 57,8 mmHg), lagen jedoch immer noch über der normotensiven Grenze von 160 mmHg.

Der CVMP hielt es für wichtig, zu betonen, dass aus der Literatur hervorgeht, dass keines der gegenwärtig verfügbaren Arzneimittel für sich allein bei der Behandlung der felines Hypertonie zu 100 % wirksam ist und Erfolgsraten von etwa 50 % als Norm gelten. Daher wird das Ergebnis, dass 63 % der stark betroffenen Katzen nach der Behandlung mit Vasotop P normotensiv wurden oder eine Senkung des systolischen Blutdrucks von > 20 mmHg zeigten, zur Kenntnis genommen. Während akzeptiert wird, dass 12/26 Katzen nicht normotensiv wurden, wurde auch eine mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks von 37 mmHg bei stark hypertensiven Katzen festgestellt. Ohne einen direkten Vergleich mit einer negativen Kontrollgruppe kann jedoch nicht festgestellt werden, ob diese Wirkung auf die Behandlung zurückzuführen ist.

2.4. Messfehler der zur Messung des Blutdrucks bei Katzen verwendeten Geräte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Informationen zu den beiden Dopplergeräten vor, die zur Messung des systolischen Blutdrucks in der zulassungsentscheidenden Feldstudie eingesetzt wurden. Es wurden Berichte aus der Literatur vorgelegt, in denen die Korrelation zwischen direkten Blutdruckmessungen und Messungen mit den verwendeten Dopplergeräten bestätigt wird. Außerdem gab der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass nur erfahrene Prüfärzte mit entsprechender Geräteschulung in der Studie eingesetzt und die Messungen gemäß dem ACVIM Consensus Statement¹ durchgeführt wurden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten zum Variationskoeffizienten (VK) zwischen den 5 Einzelmessungen vor, die zu den verschiedenen Studienzeitpunkten durchgeführt wurden. Der mittlere VK betrug ungefähr 3 % für alle Untersuchungszeitpunkte. Diese Werte waren mit den in der Literatur von Snyder² (1998) berichteten VK-Werten vergleichbar. Aufgrund der eingereichten Daten ist der CVMP der Ansicht, dass die verwendeten Blutdruckmessgeräte für ihren Zweck geeignet und die erzeugten Daten robust waren.

2.5. Besserung der Hypertonie in Ermangelung einer negativen Kontrollgruppe

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten aus seiner eigenen Studie und der Literatur vor, um die Möglichkeit zu widerlegen, dass die Verbesserung der gemessenen systolischen Blutdruckwerte durch eine Gewöhnung an den „Weißkitteleffekt“ bedingt war. Die Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zeigten, dass der Mittelwert der ersten Messung (die verworfen wurde) um 6-10 mmHg höher war als die nachfolgenden 5 Messungen, die zur Berechnung des Befundwertes verwendet wurden (dies entspricht dem Vorgehen gemäß dem ACVIM Consensus Statement). Dieses Ergebnis war unabhängig vom Zeitpunkt, zu dem die Messung durchgeführt wurde. Somit wurden keine Anhaltspunkte für eine Gewöhnung (Habituation) festgestellt. Den Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zufolge stimmten seine Ergebnisse mit den früheren Ergebnissen von Belew³ (1999) überein, der die Möglichkeit einer Habituation bei Laborkatzen untersuchte, die „Schein“-Praxisbesuchen unterzogen wurden, um ihren Blutdruck zu messen. Nach Auffassung des CVMP stützen die Daten aus der Studie des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Studie von Belew (1999) nicht das Konzept der Habituation bei Katzen an Blutdruckmessungen.

¹ ACVIM Consensus Statement 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überprüfte auch, ob die mittlere Abnahme der systolischen Blutdruckwerte auf andere Faktoren in der Studie als die Behandlung zurückführbar gewesen sein könnte. Zwar konnte kein anderer Faktor festgestellt werden, doch der CVMP wendet ein, dass die Liste der untersuchten Faktoren wohl kaum erschöpfend war, und tatsächlich wurden nur zwei derartige Parameter untersucht (und zwar Ernährung und Begleitbehandlung). Es herrscht Einigkeit darüber, dass der Weißkitteleffekt bestenfalls bis zu etwa 20 % ausmacht. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in einer Folgeantwort (siehe Punkt 2.3) angegebene Effekt ist größer. Der reine Zufallsfaktor kann jedoch in dieser Studie ohne eine Placebogruppe nicht quantifiziert werden.

2.6. Stellungnahmen dazu, ob es möglich ist, eine Studie mit einer Placebokontrolle auszuarbeiten und durchzuführen, bei der zu bestimmten Zeitpunkten während des Studienzeitraums eine Ausstiegstherapie ermittelt wird

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte mit den folgenden Gründen:

- Eine unbehandelte Hypertonie ist mit einem erheblichen Risiko für eine Zielorganschädigung verbunden.
- Einige neuere Studien berichten geringe mediane Überlebenszeiten für Hypertonie bei Katzen – unbehandelt 4-7 Monate (Chetboul⁴ et al., 2003) und selbst bei Behandlung etwa 9 Monate.
- Die einzige prospektive placebokontrollierte Studie bei feliner Hypertonie berichtete, dass alle 4 Placebokatzen nach nur 7 Tagen auf die Behandlungsgruppe (Amlodipin) umgestellt wurden (keine Gründe angegeben – Snyder, 1998).
- Schon eine kurze Placebobehandlung von 28 oder 63 Tagen könnte mit irreversiblen pathologischen Veränderungen an Organen wie dem Auge (z. B. Netzhautablösung, Erblindung) verbunden sein.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen machte bereits die Erfahrung, eine Placebokontrollgruppe in einer Studie bei chronischer Niereninsuffizienz aufgeben zu müssen, weil die Halter keine Einwilligung dafür erteilen wollten, dass ihrem Tier möglicherweise eine Behandlung vorenthalten werden könnte.

Der CVMP akzeptiert zwar uneingeschränkt, dass es wissenschaftlich valide ist, in klinischen Studien Kontrollgruppen zu verlangen, ist sich jedoch auch bewusst, dass ein erheblicher Teil der Placebokontrollkatzen, die an mäßiger bis schwerer Hypertonie leiden (systolischer Blutdruck > 180 mmHg), dem Risiko der Entwicklung von Zielorganschädigungen ausgesetzt wäre, wenn diese Tiere über einen möglichen Zeitraum von 63 Tagen unbehandelt blieben. Der CVMP ist der Auffassung, dass es für Tierärzte ethisch bedenklich sein kann, Katzen mit erheblicher Hypertonie entgegen der derzeitigen besten klinischen Praxis (ACVIM Consensus Statement 2007) unbehandelt zu lassen. Da viele der klinischen Zeichen unspezifisch sind und das kardiovaskuläre System betreffen, könnte eine Ersatztherapie möglich sein, die diese Zeichen mehr als adäquat behandelt. Nach Ansicht des CVMP wäre es weniger unethisch, die Nichtbehandlung einer kleinen Anzahl von Tieren für einen kurzen Zeitraum zu riskieren, als ein unwirksames Arzneimittel zu genehmigen.

2.7. Nutzen-Risiko-Beurteilung

Trotz einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks und eines plausiblen Zusammenhangs zwischen der Reduktion der Hypertonie und einer Besserung der klinischen Krankheitszeichen ist ohne Vergleich mit einer Kontrollgruppe ungewiss, ob diese Wirkung auf die Behandlung zurückzuführen ist. Deshalb wird die Nutzen-Risiko-Beurteilung für die beantragte Indikation bei Katzen für ungünstig erachtet.

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.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE VERSAGUNG DER ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung folgender Gründe:

- der CVMP befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission für Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg und Vasotop P 2,5 mg Tabletten für Hunde und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I) und prüfte sämtliche schriftlich eingereichten und in den Anhörungen vorgebrachten Daten,
- der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass unklar ist, ob die dokumentierte Senkung des systolischen Blutdrucks und die Verringerung der klinischen Zeichen bei hypertensiven Katzen nach Behandlung mit Vasotop P eine wirklich behandlungsbedingte Wirkung war,
- der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass das Fehlen einer negativen Kontrollgruppe (Placebogruppe) in der zulassungsentscheidenden klinischen Feldstudie als inakzeptabel betrachtet wurde,
- der CVMP war sich einig, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Vasotop P in dieser Änderung gegenwärtig ungünstig ist,

empfiehlt der CVMP, die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I genannten Tierarzneimittel zu versagen.