

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, FORMA FARMACÉUTICA Y DOSIS DE LOS
MEDICAMENTOS VETERINARIOS, Y DE LAS ESPECIES DE DESTINO, VÍA DE
ADMINISTRACIÓN Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro / EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Dosis</u>	<u>Especie de destino</u>	<u>Frecuencia y vía de administración</u>	<u>Dosis recomendada</u>
Austria	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Bélgica	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Dinamarca	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, comprimidos	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Alemania	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Grecia	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
España	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Finlandia	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Irlanda	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,	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de

	The Netherlands	comprimidos					tratamiento
Luxemburgo	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Países Bajos	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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
Noruega	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, comprimidos	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento
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, comprimidos para perros	Comprimido	0,625; 1,25 ó 2,5 mg de ramipril	Perro	A diario, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si el animal no responde después de 2 semanas de tratamiento

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN DE LA MODIFICACIÓN

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE VASOTOP P 0,625 MG, COMPRIMIDOS PARA PERROS Y GATOS, VASOTOP P 1,25 MG, COMPRIMIDOS PARA PERROS Y GATOS Y VASOTOP P 2,5 MG, COMPRIMIDOS PARA PERROS Y GATOS

1. Introducción

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg y Vasotop P 2,5 mg comprimidos son medicamentos veterinarios que contienen ramipril como principio activo en una concentración de 0,625 mg, 1,25 mg y 2,5 mg, respectivamente. El ramipril es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Los productos están autorizados actualmente para uso en perros para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (grados II, III y IV de la clasificación de la NYHA) causada por cardiopatía valvular degenerativa crónica o miocardiopatía, con o sin tratamiento complementario con diuréticos (furosemida) o glucósidos cardíacos (digoxina/metildigoxina).

El titular de la autorización de comercialización (TAC), Intervet International B.V., presentó solicitudes de modificación de tipo II por el procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) para Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg y Vasotop P 2,5 mg comprimidos para perros, cuyo objeto era incluir una nueva indicación para gatos mostrada a continuación:

«Para la reducción de la presión arterial sistólica elevada (entre 160 y 230 mm Hg) y el control de los signos clínicos asociados.»

La dosis terapéutica recomendada que se propone para esta nueva indicación es de 0,125 mg de ramipril/kg de peso corporal al día. Dependiendo de la respuesta al tratamiento, la dosis se puede duplicar a 0,25 mg de ramipril/kg de peso corporal al día. La solicitud actual ampara comprimidos de tres concentraciones: Vasotop P 0,625 mg comprimidos, Vasotop P 1,25 mg comprimidos y Vasotop P 2,5 mg comprimidos.

Ante la falta de acuerdo entre el Estado miembro de referencia y uno de los Estados miembros afectados (Bélgica) el día 90 del procedimiento del CMD(v), el asunto fue remitido al CVMP. La autoridad nacional competente de Bélgica sostenía que no se podía concluir que el producto fuera clínicamente eficaz para reducir la hipertensión sistémica en gatos, dado que no se había incluido un grupo de control con placebo en los ensayos de campo fundamentales.

2. Evaluación de cuestiones relativas a la eficacia

2.1. Eficacia de Vasotop P en el tratamiento de la hipertensión arterial en gatos

El TAC presentó datos según los cuales el ramipril (principio activo de Vasotop P) producía un descenso acusado de la presión arterial sistólica en gatos con hipertensión leve, moderada o grave. Se observó un descenso de la presión arterial sistólica que se mantuvo durante un período de hasta 6 meses, y la presión arterial permaneció controlada durante el intervalo de 24 horas transcurrido entre dos administraciones sucesivas de Vasotop P en todos los gatos. Además, el ramipril fue bien tolerado por todos los gatos tratados.

El CVMP consideró que, debido al pequeño número de casos y a la ausencia de datos estadísticos comparativos, los resultados principales de este estudio eran más una «demostración de concepto» que una prueba clara de eficacia clínica. No obstante, destacó la prolongada duración del efecto del medicamento a lo largo de 6 meses, además de su eficacia durante todo el intervalo transcurrido entre dos dosis sucesivas.

2.2. Ensayo de campo multicéntrico con Vasotop P para el tratamiento de la hipertensión en gatos

El TAC presentó datos según los cuales el 53 % (40 de 76) de los gatos estudiados mostraron concentraciones de urea por encima del límite superior del intervalo de referencia. El 22 % (17 de 76) de los gatos presentaron concentraciones de creatinina por encima del umbral.

Aproximadamente el 33 % de los casos tenían una presión arterial sistólica de entre 160 y 180 mm Hg (categoría de riesgo III) y el 67 %, igual o superior a 180 mm Hg (categoría de riesgo IV) en el momento de la inclusión.

Casi el 82 % de los gatos estudiados presentaron al menos un signo clínico relacionado con la hipertensión. Los signos clínicos observados con mayor frecuencia fueron poliuria-polidipsia (34 %), soplo cardíaco (28 %) y desprendimiento/hemorragias de la retina (25 %). No se observó ninguna diferencia estadística en la distribución de los signos clínicos cuando los casos se estratificaron por categoría de riesgo ($p=0,5296$). La presión arterial sistólica media de los gatos con o sin signos clínicos en el momento de su inclusión en el estudio estuvo dentro del mismo intervalo (188,2 y 195,8 mm Hg, respectivamente), sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,2132$).

Tampoco se observaron diferencias significativas entre las categorías de riesgo III y IV según la edad, el peso corporal, la frecuencia cardíaca y las concentraciones de tiroxina total, urea y creatinina.

El CVMP considera que quedó patente un descenso notable de la presión arterial entre los valores medidos antes y después del tratamiento. No obstante, la cuestión que se plantea es si se pudo o no verificar que la respuesta beneficiosa se debía realmente al tratamiento y no era un efecto placebo (habitación tras «hipertensión de bata blanca»). Por otra parte, al no existir ningún producto de referencia autorizado (control positivo), se alegó que no habría planteado ningún problema ético la inclusión de un grupo de control negativo, ya que la hipertensión no supone necesariamente una amenaza mortal. Algunos signos clínicos, como la hemorragia retiniana o incluso la poliuria-polidipsia, pueden ser bastantes intensos y no es previsible que respondan a un simple efecto placebo. Sin embargo, todas las enfermedades clínicas producen signos que evolucionan durante la vida del animal y el período del ensayo clínico; es el valor delta del estudio el que aumenta o disminuye de manera espontánea. Por consiguiente, los signos clínicos mencionados pueden remitir (salvo el desprendimiento total de retina). Ese valor delta hace necesario un grupo control. Siempre debe suponerse la existencia de un efecto placebo. La magnitud de este efecto placebo dependerá tanto de la enfermedad como del contexto clínico y sólo puede determinarse mediante la comparación con otro grupo. En el contexto del estudio actual, únicamente se apreciaría el efecto del tratamiento si el «efecto de la bata blanca» afectara a los dos grupos por igual.

2.3. Porcentaje de gatos con distinto número de signos clínicos y su respuesta al tratamiento

El TAC presentó datos que demostraban que, del 82 % de los gatos con al menos un signo clínico, el 46 % tenían dos o más signos clínicos. Además, el día 63 sólo el 53 % de los gatos seguía manifestando al menos un signo clínico. Con un desglose más exhaustivo, el 32 % de los gatos mostraba un solo signo clínico y el 21 % restante, dos o más.

El CVMP observó que se obtenían mejores respuestas con los signos clínicos relativamente inespecíficos (como poliuria, polidipsia, letargo, etc.), mientras que las respuestas más pobres correspondían a las lesiones oculares (ceguera, tortuosidad vascular y desprendimiento de retina). El CVMP opina que las lesiones oculares relacionadas con la hipertensión (una vez presentes) son más difíciles de resolver/revertir, aun cuando se logre un control posterior de la hipertensión. En cuanto a los signos inespecíficos como poliuria, polidipsia etc., el CVMP sostiene que podría existir una correlación entre la mejoría observada en las determinaciones de la presión arterial y la remisión de dichos signos.

Además, se pidió al TAC que presentara más aclaraciones sobre el porcentaje de gatos con hipertensión intensa (presión arterial sistólica > 180 mm Hg) que después del tratamiento se volvieron normotensos o registraron un descenso > 20 mm Hg en la presión arterial sistólica.

El TAC explicó que el descenso medio observado en el grupo con hipertensión intensa (presión arterial sistólica > 180 mm Hg) fue de -25,5 mm Hg, en comparación con -18,3 mm Hg en el grupo con hipertensión moderada (presión arterial sistólica de entre 160 mm Hg y 180 mm Hg). De los 43 gatos pertenecientes al grupo con hipertensión intensa en el día 0, 26 gatos en total (60,5 %) se volvieron normotensos o registraron un descenso > 20 mm Hg en la presión arterial sistólica el día 63. Catorce de estos 26 gatos estaban normotensos el día 63. Los otros 12 gatos experimentaron un descenso superior a 20 mm Hg en la presión arterial sistólica el día 63 (descenso medio de 36,6 mm

Hg, intervalo de 20 mm Hg a 57,8 mm Hg), pero siguieron estando por encima del límite de la normalidad de 160 mm Hg.

El CVMP consideró importante destacar que, según lo publicado en la literatura científica, no existe actualmente ningún fármaco que tenga una eficacia del 100 % en el tratamiento de la hipertensión arterial felina, y que unos porcentajes de éxito en torno al 50 % se consideran lo normal. Por tanto, toma nota de que el 63 % de los animales afectados se volvieron normotensos o consiguieron un descenso > 20 mm Hg en la presión arterial sistólica después del tratamiento con Vasotop P; aunque se acepta que 12 de los 26 gatos no se volvieron normotensos, se ha observado también un descenso medio de 37 mm Hg en la presión arterial sistólica de los gatos con hipertensión intensa. Ahora bien, al no haberse realizado una comparación directa con un grupo de control negativo, no se puede afirmar que ese efecto se debiera al tratamiento.

2.4. Error de medición de los equipos utilizados para la determinación de la presión arterial en los gatos

El TAC presentó información sobre los dos equipos Doppler utilizados para medir la presión arterial sistólica en el estudio de campo fundamental. Presentó también algunos informes publicados para respaldar la correlación existente entre las mediciones directas de la presión arterial y los equipos Doppler utilizados. Además, el TAC explicó que sólo habían participado investigadores que tenían experiencia y sabían utilizar correctamente los equipos, y que las mediciones se habían realizado conforme a la declaración de consenso de ACVIM¹. El TAC presentó datos sobre el coeficiente de variación (CV) entre las cinco mediciones individuales realizadas en distintos puntos temporales del estudio. El CV medio fue aproximadamente del 3 % en todos los puntos temporales estudiados; los valores obtenidos en este estudio fueron similares a los descritos en la publicación de Snyder² (1998). Tras examinar los argumentos presentados, el CVMP considera que se utilizaron unos equipos apropiados para medir la presión arterial y que los datos obtenidos son robustos.

2.5. Mejoría de la hipertensión en ausencia de un grupo de control negativo

El TAC presentó datos de su propio estudio y de otros estudios ya publicados para descartar la posibilidad de que la mejoría de la presión arterial sistólica se debiera a la habituación motivada por el «efecto de la bata blanca». Según los datos del TAC, la media de los valores obtenidos en la primera medición (desechada) fue entre 6 y 10 mm Hg mayor que las 5 mediciones realizadas posteriormente para el cálculo del valor notificado (conforme al método que se propone en la declaración de consenso de ACVIM); este hallazgo fue independiente del punto temporal en el que se realizara la medición, y, por consiguiente, no se encontró prueba alguna de habituación. El TAC declaró que sus observaciones coincidían con las publicadas anteriormente por Belew³ (1999), quien había investigado la posibilidad de habituación en gatos de laboratorio sometidos a visitas «ficticias» a la clínica para medir la presión arterial. El CVMP considera que los datos del estudio del TAC y del estudio publicado por Belew (1999) no respaldan el concepto de habituación en los gatos en lo que respecta a las determinaciones de la presión arterial.

El TAC consideró también la posibilidad de que el descenso medio de la presión arterial sistólica medida se debiera a otros factores no relacionados con el tratamiento del estudio. Aunque no se pudo identificar ningún otro factor, al CVMP le preocupa que la lista de factores estudiados sea poco exhaustiva y, de hecho, que sólo se hayan investigado dos de tales parámetros (la dieta y el tratamiento concomitante). Se acepta que el «efecto de bata blanca» puede llegar, como mucho, a un 20 % más o menos. Se sabe que el efecto señalado por el TAC en una respuesta de seguimiento (véase la sección 2.3) fue mayor que eso. Ahora bien, al no haberse incluido un grupo placebo, no es posible cuantificar el factor del puro azar en este estudio.

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.

2.6. Comentarios sobre la posibilidad de diseñar y realizar un ensayo controlado con placebo en el que se identifique un tratamiento alternativo en determinados puntos temporales del estudio

El TAC expuso argumentos que abarcaron los aspectos siguientes:

- Cuando la hipertensión no recibe tratamiento, se asocia a un riesgo significativo de daños en órganos vulnerables.
- Algunos estudios recientes han descrito medianas reducidas de la supervivencia en los gatos: entre 4 y 7 meses sin tratamiento (Chetboul⁴ y cols., 2003) y aproximadamente 9 meses incluso con tratamiento.
- En el único estudio prospectivo y controlado con placebo de la hipertensión felina, se cambió a los cuatro gatos que recibieron placebo al grupo de tratamiento (amlodipino) después de sólo 7 días (sin que se diera razón alguna; Snyder, 1998).
- El tratamiento con placebo, incluso durante períodos breves de 28 ó 63 días, puede asociarse a alteraciones patológicas irreversibles en órganos como el ojo (por ejemplo, desprendimiento de retina/ceguera).
- El TAC ya había pasado por la experiencia de tener que abandonar un grupo de control con placebo en otro estudio sobre la insuficiencia renal crónica por la reticencia de los dueños de los animales a otorgar su consentimiento para una posible retirada del tratamiento.

Aunque se acepta sin reservas que está científicamente justificada la inclusión de un grupo de control en los estudios clínicos, el CVMP considera que un porcentaje importante de gatos del grupo de control con placebo que presentaran hipertensión moderada o intensa (es decir, presión arterial sistólica >180 mm Hg) correrían el riesgo de sufrir daños en órganos vulnerables si no recibieran tratamiento durante un período potencial de 63 días. El CVMP opina que los veterinarios deben plantearse si es ético dejar sin tratamiento a los gatos con hipertensión relevante, en contra de lo que dice la buena práctica clínica actual (Declaración de consenso 2007 de ACVIM). Como muchos de los signos clínicos son inespecíficos y de naturaleza cardiovascular, un tratamiento alternativo sería posible y más que adecuado para tratar esos signos. El CVMP considera que sería más ético arriesgarse a no administrar ningún tratamiento a un pequeño número de animales durante un período más breve que autorizar un producto que no es eficaz.

2.7. Evaluación de la relación entre beneficio y riesgo

A pesar del marcado descenso de la presión arterial sistólica y la posible relación entre la reducción de la hipertensión y la mejoría de los signos clínicos, no puede afirmarse con certeza que este efecto obedeciera al tratamiento al no haberse hecho comparaciones con un grupo de control. Por tanto, la relación entre beneficio y riesgo se considera desfavorable para la indicación propuesta en gatos.

MOTIVOS PARA DENEGAR LA MODIFICACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando

- que el CVMP ha examinado el procedimiento de arbitraje efectuado de conformidad con el artículo 6, apartado 12, del Reglamento de la Comisión nº 1084/2003, para Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg y Vasotop P 2,5 mg, comprimidos para perros y otros medicamentos relacionados (véase Anexo I), todos los datos presentados por escrito y las alegaciones verbales,

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.

- que el CVMP ha concluido que no está claro si la reducción registrada en la presión arterial sistólica y en los signos clínicos en gatos hipertensos después del tratamiento con Vasotop P fue un efecto verdaderamente relacionado con el tratamiento,
- que el CVMP ha concluido que la ausencia de un grupo de control negativo (grupo placebo) en el estudio clínico de campo fundamental es inaceptable,
- que el CVMP ha decidido que la relación entre beneficio/riesgo de Vasotop P en esta modificación es actualmente desfavorable,

En consecuencia, el CVMP recomienda que se deniegue la modificación de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos veterinarios que figuran en el Anexo I.