

I. MELLÉKLET

**AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK NEVEINEK,
GYÓGYSZERFORMÁJÁNAK ÉS HATÁSERŐSSÉGÉNEK, AZ ÁLLATFAJNAK, AZ
ADAGOLÁS MÓDJÁNAK ÉS AZ EGYES TAGÁLLAMOKBAN A FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK FELSOROLÁSA**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Termék törzskönyvezett neve</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Állatfaj</u>	<u>Alkalmazás gyakorisága és módja</u>	<u>Ajánlott adag</u>
Ausztria	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 tabletta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Belgium	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 tabletta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Dánia	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 tabletta	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Németország	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 tabletta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Görögország	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 tabletta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Spanyolország	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 tabletta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Finnország	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 tabletta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Írország	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 tabletta	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg

	The Netherlands						
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 tableta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Hollandia	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 tableta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Norvégia	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 tableta	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg
Portugália	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 tableta kutyák részére	Tabletta	0,625; 1,25, ill. 2,5 mg ramipril	Kutyák	Naponta, szájon át	0,125 mg/ttkg; ha az állat 2 hetes kezelés után nem reagál 0,25 mg/ttkg

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A MÓDOSÍTÁS ELUTASÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

A VASOTOP P 0,625 MG TABLETTA KUTYÁK ÉS MACSKÁK RÉSZÉRE, VASOTOP P 1,25 MG TABLETTA KUTYÁK ÉS MACSKÁK RÉSZÉRE ÉS A VASOTOP P 2,5 MG TABLETTA KUTYÁK ÉS MACSKÁK RÉSZÉRE TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

1. Bevezetés

A Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg és a Vasotop P 2,5 mg tabletták állatgyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként ramipril tartalmaznak sorrendben 0,625 mg, 1,25 mg és 2,5 mg koncentrációban. A ramipril egy angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátló. A készítmények jelenleg kutyák számára vannak engedélyezve a krónikus degeneratív billentyűzavar miatti szívbetegség, illetve a cardiomyopathia következtében kialakult pangásos szívelégtelenség (NYHA II, III és IV) kezelésére, vizelethajtó (furoszemid), illetve szívglikozid (digoxin/metil-digoxin) terápiával kombinálva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Intervet International B.V. kérelmet nyújtott be a kölcsönös elismerési eljárás (MRP) szerinti II-es típusú módosításra annak érdekében, hogy a Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg és a Vasotop P 2,5 mg tabletták kutyák számára készítmény kísérő irataiba bekerülhessen egy új indikáció macskák számára:

„Az emelkedett szisztolés vérnyomás (160 és 230 Hgmm között) és az azzal összefüggő klinikai tünetek kezelésére.”

A javasolt ajánlott terápiás dózis az új indikációban naponta egyszer 0,125 mg m/ttkg ramipril. A terápiára adott választól függően a dózis megkétszerezhető napi 0,25 mg/ttkg-ra. A jelenlegi alkalmazást háromféle hatáserősségű tabletták fedik le: Vasotop P 0,625 mg tabletták, Vasotop P 1,25 mg tabletták, és a Vasotop P 2,5 mg tabletták.

Miután a CMD(v) eljárás 90. napján a referencia tagállam és az egyik érintett tagállam (Belgium) nem jutott megállapodásra, az ügyet a CVMP hatáskörébe utalták. A belga nemzeti illetékes hatóság azon aggályát fejezte ki, hogy a pivotális területi vizsgálatok alapján a placebo kontroll csoport hiánya miatt nem lehetett megítélni a készítmény klinikai hatásosságát a macskáknál előforduló szisztémás hipertónia csökkentésében.

2. A hatásossági kérdések értékelése

2.1. A Vasotop P hatásossága az artériás hipertónia kezelésében macskáknál

A forgalomba hozatali engedély által benyújtott adatok szerint a ramipril (a Vasotop P hatóanyaga) jelentősen csökkentette a szisztolés vérnyomást enyhén, illetve súlyosan hypertoniás macskáknál. Minden macskánál tartósan csökkent szisztolés vérnyomást figyeltek meg maximum 6 hónapon át, és a Vasotop P vérnyomáscsökkentő hatása a két egymást követő adag között eltelt 24 órában folyamatosan kimutatható volt. Emellett a ramipril a kezelt macskák jól tolerálták.

A CVMP úgy vélte, hogy az alacsony esetszám és az összehasonlító statisztikák hiánya miatt a vizsgálat fő eredményei inkább igazoló (POC) jellegűek és nem mutatják egyértelműen a klinikai hatásosságot. A 6 hónapos időszakban mutatkozó hosszan tartó hatás, valamint az adagok közötti időszakban fennálló hatásosság azonban megfigyelhető volt.

2.2. A Vasotop multicentrikus területi vizsgálata a macskák hypertóniájának kezelésében

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok szerint a vizsgálatban résztvevő macskák 53%-ánál (76-ból 40) mértek a referencia tartomány felső határát meghaladó karbamid koncentrációkat. A résztvevő macskák 22%-ánál (76-ból 17) a kreatinin koncentráció a határérték felett volt.

Az eseteknek mintegy 33%-ának szisztolés vérnyomása a beválasztáskor 160-180 Hgmm között volt (III. kockázati csoport), 67%-nál pedig ≥ 180 Hgmm (IV. kockázati csoport).

A résztvevő macskáknak majdnem 82%-ánál volt jelen a hipertónia klinikai jeleinek legalább egyike. A leggyakrabban megfigyelt klinikai jelek a polyuria-polydipsia (34%), a szívzöreje (28%) és a

retinaleválás/bevérzés (25%) voltak. A kockázati csoport szerinti rétegzés után nem figyeltek meg statisztikai különbséget az esetek között a klinikai jelek eloszlását tekintve ($p=0,5296$). A klinikai jeleket mutató és a klinikai jelek nélküli macskáknál az átlagos szisztolés vérnyomás a beválasztáskor ugyanazon tartományban volt (sorrendben 188,2 és 195,8 Hgmm) és nem volt közöttük statisztikai különbség ($p=0,2132$).

A III. és IV. kockázati kategóriák között nem voltak szignifikáns különbségek az életkor, a testsúly, a szívfrekvencia, az összes tiroxin, karbamid és kreatinin koncentráció tekintetében.

A CVMP úgy véli, hogy a mért vérnyomás értékek tekintetében egyértelműen jelentős csökkenés mutatkozott a kezelés előtti és utáni értékeket összevetve. A kérdés azonban az volt, hogy biztonságosan megállapítható-e az, hogy a kedvező hatás valóban összefügg a kezeléssel, nem pedig placebo hatás (fehér köpeny hypertonia habituáció). Emellett, míg engedélyezett referencia készítmény nem létezik (pozitív kontroll), azt vitatták, hogy nem lenne etikátlan negatív kontroll csoport bevonása, mivel a hypertonia nem szükségszerűen életveszélyes. Az olyan klinikai jelek, mint például a retina bevérese, illetve akár a polyuria-polydipsia is lehetnek nagyon súlyosak, és várhatóan nem reagálnak a placebo hatásra. Bármely klinikai betegség jelei kialakulhatnak azonban az állat élete folyamán vagy a klinikai vizsgálat időtartama alatt; ez az a különbség (delta) a vizsgálatban, amely vagy spontán módon csökken vagy spontán módon nő. Ezért a klinikai jelek, az említetteknek megfelelően megszűnhetnek (a teljes retinaleválást kivéve). A különbség (delta) miatt van szükség kontroll csoportra. A placebo hatás meglétét mindig feltételezni kell. Az, hogy ez a placebo hatás mennyire nagy vagy kicsi nagymértékben a betegségtől és a klinikai körülményektől függ és csak egy másik csoporttal összehasonlítva határozható meg. A jelen vizsgálat vonatkozásában a fehér köpeny hatásának mindkét csoportban egyformán érvényesülnie kell ahhoz, hogy a kezelés hatása kimutatható legyen.

2.3. A különböző számú klinikai jelet produkáló macskák százalékos aránya és a kezelésre adott válaszreakciójuk

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok alapján a macskák 82%-ánál volt jelen legalább egy klinikai jel, 46%-nál pedig kettő vagy több. Emellett a 63. napon csak a macskák 53%-ánál volt jelen továbbra is legalább egy klinikai jel. Ezt lebontva a macskák 32%-ánál volt jelen egy klinikai jel, és csak a maradék 21%-nál volt jelen kettő vagy több.

A CVMP felhívta a figyelmet arra, hogy a viszonylag kevésbé specifikus klinikai jelek (pl. polyuria, polydipsia, letargia stb.) esetében mutatkoztak a legjobb válaszok, míg a legrosszabb reakciók a szemészeti elváltozások (vakság, az erek fokozott tekervényessége és retinaleválás) esetén mutatkoztak. A CVMP véleménye szerint a hypertóniával összefüggő szemészeti elváltozások (ha már jelentkeztek) nehezebben szűnnek meg/fordíthatóak vissza, még akkor is, ha a vérnyomást utána már sikerül beállítani. A nem specifikus jelek, mint például a polyuria, polydipsia stb. tekintetében a CVMP véleménye az, hogy kézenfekvő, hogy van összefüggés a mért vérnyomásértékek javulása és ezen tünetek megszűnése között.

A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték továbbá arra, hogy nyújtsanak be további tisztázó dokumentációt arra vonatkozóan, hogy mi volt azoknak a súlyosan hypertóniás (szisztolés vérnyomás > 180 Hgmm) macskáknak a százalékos aránya, amelyeknél a kezelés után a szisztolés vérnyomás normál értékre vagy >20 Hgmm-rel csökkent.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja tisztázta, hogy a súlyosan érintett csoportban (szisztolés vérnyomás > 180 Hgmm) az átlagos csökkenés -25,5 Hgmm volt (míg a közepesen érintett csoportban (szisztolés vérnyomás 160-180 Hgmm) -18,3 Hgmm). A 0. napon a súlyos csoportba tartozó 43 macska közül összesen 26 macska (60,5%) vérnyomása normalizálódott vagy a szisztolés vérnyomása csökkent >20 Hgmm-rel a 63. napra. A 26 macska közül 14 vérnyomása normalizálódott a 63. napra. A másik 12 macskánál a szisztolés vérnyomás >20 Hgmm-rel csökkent a 63. napra (átlagos csökkenés 36,6 Hgmm, tartomány: 20-58,7 Hgmm), de a vérnyomásuk még így is a 160 Hgmm-es normál érték felett volt.

A CVMP úgy vélte, hogy fontos kihangsúlyozni azt, hogy a szakirodalom szerint jelenleg nem áll rendelkezésre olyan hatóanyag, amely 100%-osan hatásos lenne a macskafélénél jelentkező hypertonia kezelésében; az 50% körüli eredményesség normálisnak tekinthető. Ezért az az eredmény,

mely szerint a Vasotop P kezelés után a súlyosan érintett macskák 63%-ának szisztolés vérnyomása normalizálódott vagy csökkent több mint 20 Hgmm-rel, említésre méltó; miközben elfogadható az, hogy a 26 macskából 12 vérnyomása nem normalizálódott, súlyosan hypertoniás macskáknál a 37 Hgmm-es átlagos szisztolés vérnyomás-csökkenés ugyancsak említésre méltó. Negatív kontroll csoporttal való összehasonlítás nélkül azonban nem lehet kimondani azt, hogy ez a hatás a kezelés következménye.

2.4. A macskák vérnyomásának mérésére használt készülék mérési hibája

A forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékoztatást adott a pivotális területi vizsgálatban a szisztolés vérnyomás mérésére használt két Doppler készülékre vonatkozóan. Irodalmi cikkeket nyújtottak be a közvetlen vérnyomásmérések és az alkalmazott Doppler készülékek közötti összefüggés alátámasztására. Emellett a forgalomba hozatali engedély jogosultja előadta, hogy a vizsgálatban kizárólag a készülék kezelésére kiképzett, megfelelő tapasztalattal rendelkező vizsgálok vettek részt, és a méréseket az ACVIM konszenzus nyilatkozata alapján végezték¹. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta az adatokat a vizsgálat különböző időpontjaiban elvégzett 5 különböző mérésre vonatkozó variációs koefficiensre (CV) vonatkozóan. Az átlagos CV körülbelül 3% volt minden vizsgálati időpontban; ezek az értékek hasonlóak voltak a Snyder² (1998) által publikált irodalmi CV értékekhez. A benyújtott érvelés alapján a CVMP azon a véleményen van, hogy az alkalmazott vérnyomásmérő eszközök megfelelőek voltak, a kapott adatok pedig megfelelően robusztusak.

2.5. A hypertonia javulása negatív kontroll csoport hiányában

A forgalomba hozatali engedély jogosultja saját vizsgálatából és a szakirodalomból származó adatokat nyújtott be annak cáfolására, hogy a szisztolés vérnyomás javulása a „fehér köpeny hatás”-hoz való habituációval függött össze. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatai valóban igazolták, hogy az első mérés (elvetve) átlagos eredményei 6-10 Hgmm-rel magasabbak voltak, mint az ezt követő 5 mérései, amelyeket a jelentett érték kiszámításánál felhasználtak (ez megfelel az ACVM konszenzus nyilatkozat megközelítésének); ez az eredmény független volt a mérés elvégzésének időpontjától, így nem találtak bizonyítékot a habituációra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megállapította, hogy eredményeik megfeleltek a Belew³ (1999) által korábban publikált eredményeknek, aki a habituáció lehetőségét vizsgálta “hamis” vérnyomásmérő klinikai viziteknek kített laboratóriumi macskáknál. A CVMP véleménye szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának vizsgálatából származó és a Belew (1999) által publikált adatok nem támasztják alá a habituáció meglétét macskáknál, a vérnyomásmérések tekintetében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt is mérlegelte, hogy a mért szisztolés vérnyomás értékek közepes csökkenését okozhatta-e más, a kezeléssel össze nem függő, de a vizsgálatban jelenlévő tényező. Bár ilyet nem tudtak meghatározni, a CVMP aggályát fejezte ki azért, mert a vizsgált tényezők listája nem volt megfelelően teljes körű, és ténylegesen csak két ilyen paramétert vizsgáltak (étrend és egyidejű kezelés). Egyetértettek abban, hogy a fehér köpeny hatása, ha jelentős, akkor elérheti a 20% körüli értéket. Egyetértettek abban, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a válasz dokumentációban (lásd 2.3) említett hatás ennél nagyobb. Az ok-okozati tényező azonban ebben a vizsgálatban placebo csoport nélkül nem számszerűsíthető.

2.6. Megjegyzések azzal kapcsolatban, hogy megtervezhető és lefolytatható-e placebo kontroll vizsgálat, ahol a vizsgálati időszak bizonyos pontjain mentő terápia áll rendelkezésre

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta érvelését, amelyben az alábbi indokokat adta elő:

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.

- A kezeletlen hypertonia a célszervi károsodás jelentős kockázatával jár.
- Egyes nemrégiben elvégzett vizsgálatok rövid közepes túlélési időről számoltak be hypertóniás macskáknál: 4-7 hónap kezeletlenül (Chetboul⁴ et al., 2003), és kezelés mellett is körülbelül 9 hónap.
- Hypertóniás macskafélékkel egyetlen prospektív placebo kontrollos vizsgálatról számoltak be, amelyben mind a 4 placebo macskát mindössze 7 nap után áthelyezték a kezelési csoportba (amlodipin) (az okot nem közölték – Snyder, 1998).
- Már rövid (28 vagy 63 napos) placebo kezelés is visszafordíthatatlan patológiás elváltozásokat okozhat olyan szervekben, mint például a szemek (pl. retinaleválás/vakság).
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy különálló krónikus veseelégtelenséggel foglalkozó vizsgálatból már van tapasztalata azzal kapcsolatban, hogy a placebo csoportot el kell hagyni, mert a tulajdonosok nem hajlandóak hozzájárulni ahhoz, hogy az állat esetlegesen ne kapjon kezelést.

Teljes mértékben elfogadva annak tudományos érvényességét, hogy a klinikai vizsgálatokban szükség van kontroll csoportokban, a CVMP véleménye az, hogy a közepesen súlyos vagy súlyos hypertóniás (szisztolés vérnyomás >180 Hgmm) placebo kontrollos macskák jelentős részénél fennáll a célszervi károsodás kialakulásának kockázata, ha potenciálisan 63 napig kezeletlenül hagyják őket. A CVMP véleménye szerint az állatorvosok számára etikai problémákat vet fel az, ha jelentős hypertóniában szenvedő macskákat kezeletlenül hagynak, a jelenlegi legjobb gyakorlat (ACVIM konszenzus nyilatkozat 2007) ellenére. Mivel számos klinikai jel nem specifikus és cardiovascularis természetű, mentő terápia alkalmazása lehetséges és helyes a tünetek kezelésére. A CVMP úgy véli, hogy kevésbé etikátlan rövidebb időre megkockáztatni a kezelés elhagyását egy kisszámú állati páciensnél, mint engedélyezni egy hatástalan készítményt.

2.7. Előny/kockázat értékelés

A szisztémás vérnyomás jelentős csökkenése, valamint a vérnyomáscsökkenés és a klinikai jelek javulása közötti kézenfekvő összefüggés ellenére, kontroll csoporttal való összehasonlítás nélkül nem bizonyos, hogy ez a hatás a kezelésnek köszönhető. Így az előny/kockázat macskáknál a javasolt indikációban kedvezőtlennek tekintendő.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁS ELUTASÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel

- a CVMP az 1084/2003/EK sz. Bizottsági rendelet 6(12) cikke alapján mérlegelte a Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg és Vasotop P 2,5 mg tabletták részére készítményre és a kapcsolódó nevekre (I. melléklet) vonatkozó betérjesztést, minden írásban benyújtott adatot és szóbeli magyarázatot,
- a CVMP azt állapította meg, hogy tisztázott az, hogy a szisztolés vérnyomás csökkenése és a klinikai jelek javulása hypertóniás macskáknál a Vasotop P kezelés után, valóban a kezeléssel összefüggő hatás,
- a CVMP azt állapította meg, hogy a negatív kontroll csoport (placebo csoport) hiánya a pivotális klinikai területi vizsgálatban elfogadhatatlan,

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.

- a CVMP egyetértett abban, hogy a Vasotop P előny/kockázat aránya ebben a módosításban jelenleg kedvezőtlen.

Ezért a CVMP az I. mellékletben szereplő állatgyógyászati készítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedély módosításának elutasítását javasolja.