

PRÍLOHA I

ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÁ FORMA, SILY VETERINÁRNEHO LIEKU, DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITEĽ POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA TRH V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ povolenia na</u> <u>uviedenie na trh</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Sila</u>	<u>Druh</u> <u>zvieratá</u>	<u>Dávkovanie a spôsob</u> <u>podávania</u>	<u>Odporúčané dávkovanie</u>
Rakúsko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby
Belgicko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby
Dánsko	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	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby
Nemecko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby
Grécko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby
Španielsko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby
Fínsko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby
Írsko	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, tableta	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zvierá nereaguje po 2 týždňoch liečby

	The Netherlands						
Luxembursko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zviera nereaguje po 2 týždňoch liečby
Holandsko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zviera nereaguje po 2 týždňoch liečby
Nórsko	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	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zviera nereaguje po 2 týždňoch liečby
Portugalsko	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 pre psy	Tableta	0,625; 1,25 alebo 2,5 mg ramiprilu	Psy	Denne, perorálne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, ak zviera nereaguje po 2 týždňoch liečby

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA ZMENY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU VASOTOP P 0,625 MG, TABLETA PRE PSY A MAČKY, VASOTOP P 1,25 MG, TABLETA PRE PSY A MAČKY A VASOTOP P 2,5 MG, TABLETA PRE PSY A MAČKY

1. Úvod

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg a Vasotop P 2,5 mg tablety sú veterinárne lieky, ktoré obsahujú účinnú zložku ramipril v koncentráciách 0,625 mg, 1,25 mg a 2,5 mg. Ramipril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). Tieto produkty sú v súčasnosti schválené na použitie v prípade psov na liečbu kongestívneho zlyhávania srdca (2., 3. a 4. stupeň podľa klasifikácie NYHA) v dôsledku chronického degeneratívneho ochorenia srdcových chlopní alebo kardiomyopatie spolu s doplňujúcou liečbou diuretikami (furosemid) alebo srdcovými glykozidmi (digoxín/metyldigoxín) alebo bez doplňujúcej liečby.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, spoločnosť Intervet International B.V., predložila žiadosť o zmenu typu II podliehajúce postupu vzájomného uznávania pre Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg a Vasotop P 2,5 mg tablety pre psy, aby obsahovali novú indikáciu pre mačky v tomto znení:

„Na zníženie zvýšeného systolického krvného tlaku (160 až 230 mm Hg) a na kontrolu súvisiacich klinických príznakov.“

Pre novú indikáciu bola navrhnutá odporúčaná terapeutická dávka 0,125 mg ramiprilu/kg telesnej hmotnosti raz denne. V závislosti od reakcie na liečbu je možné dávku zdvojnásobiť na 0,25 mg ramiprilu/kg telesnej hmotnosti denne. Súčasná žiadosť zahŕňa tri sily tablety: Vasotop P 0,625 mg tableta, Vasotop P 1,25 mg tableta a Vasotop P 2,5 mg tableta.

Keďže referenčný členský štát a jeden príslušný členský štát (Belgicko) na 90. deň postupu Koordinačnej skupiny pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – veterinárne lieky (ďalej len „koordinačná skupina CMD(v)“) nedosiahli zhodu, záležitosť bola predložená výboru CVMP. Príslušný vnútroštátny úrad v Belgicku mal výhrady, že nebolo možné dospieť k záveru o klinickej účinnosti produktu, čo sa týka zníženia systémovej hypertenzie v prípade mačiek, pretože v kľúčových terénnych štúdiách sa nepoužila kontrolná skupina užívajúca placebo.

2. Posúdenie otázok účinnosti

2.1. Účinnosť lieku Vasotop P pri liečbe arteriálnej hypertenzie v prípade mačiek

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil údaje o tom, že pri použití ramiprilu (účinná látka lieku Vasotop P) sa dosiahlo značné zníženie systolického krvného tlaku v prípade mačiek s miernou až závažnou hypertenziou. Zníženie systolického krvného tlaku pretrvávalo až 6 mesiacov a krvný tlak bol kontrolovaný počas 24-hodinového intervalu medzi dvomi po sebe nasledujúcimi podaniami lieku Vasotop P v prípade všetkých mačiek. Všetky liečené mačky dobre tolerovali ramipril.

Výbor CVMP usúdil, že vzhľadom na nízky počet prípadov a neprítomnosť komparatívnej štatistiky hlavné výsledky tejto štúdie predstavovali skôr „overenie koncepcie“ ako dôkaz definitívnej klinickej účinnosti. Počas celého intervalu medzi dávkovaním sa však okrem účinnosti lieku zaznamenal aj dlhodobý účinok trvajúci 6 mesiacov.

2.2. Multicentrická terénna štúdia skúmajúca Vasotop P na liečbu hypertenzie v prípade mačiek

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil údaje o tom, že 53 % (40 zo 76) skúmaných mačiek malo koncentráciu močoviny vyššiu, ako je horný limit referenčného rozsahu. V prípade 22 % (17 zo 76) skúmaných mačiek bola koncentrácia kreatinínu vyššia, ako je prahová hodnota.

Asi 33 % prípadov malo na začiatku štúdie systolický krvný tlak 160 až 180 mm Hg (riziková kategória III) a 67 % malo systolický krvný tlak \geq 180 mm Hg (riziková kategória IV).

Takmer 82 % skúmaných mačiek malo najmenej jeden klinický príznak súvisiaci s hypertenziou. K najčastejšie pozorovaným klinickým príznakom patrila polyúria-polydipsia (34 %), srdcový šelest (28 %) a odlupovanie/krvácanie sietnice (25 %). V distribúcii klinických príznakov sa medzi jednotlivými prípadmi pri stratifikácii podľa rizikovej kategórie ($p=0,5296$) nezistil štatisticky

významný rozdiel. Priemerný systolický krvný tlak mačiek s klinickými príznakmi alebo bez klinických príznakov bol na začiatku štúdie v rovnakom rozsahu (188,2, alebo 195,8 mm Hg) a nezistil sa štatisticky významný rozdiel ($p=0,2132$).

Medzi rizikovými kategóriami III a IV pre vek, telesnú hmotnosť, srdcový pulz a celkový tyroxín, koncentrácie močoviny a kreatinínu sa nezistili významné rozdiely.

Výbor CVMP usudzuje, že pri meraní krvného tlaku pred liečbou a po liečbe nastal zjavný pokles v hodnotách krvného tlaku. Otázkou však je, či sa dá alebo nedá určiť, že táto priaznivá reakcia skutočne súvisí s liečbou a nie je spôsobená placebo efektom (hypertenzia z návyku na biele plášte). Keďže nie je dostupný žiadny schválený referenčný produkt (pozitívna kontrola), argumentovalo sa, že by nebolo neetické zahrnúť do štúdie negatívnu kontrolnú skupinu, pretože hypertenzia nevyhnutne neohrozuje život. Klinické príznaky, napríklad krvácanie sietnice a dokonca polyúria-polydipsia môžu byť dosť závažné a nepredpokladá sa, že budú ľahko reagovať na placebo efekt. Príznaky každého klinického ochorenia sa však počas života zvierat a a klinickej štúdie vyvíjajú; v štúdiu sa pozoroval deltovitý vývoj, ktorý buď spontánne klesá alebo stúpa. Uvedené klinické príznaky preto môžu ustúpiť (s výnimkou úplného odlúpnutia sietnice). Vzhľadom na deltovitý vývoj je potrebná kontrolná skupina. Vždy sa musí počítať s placebo efektom. Veľkosť placebo efektu vo veľkej miere závisí od ochorenia, pretože pôsobí na klinické podmienky a dá sa určiť len na základe porovnania s inou skupinou. Efekt bieleho plášťa by v kontexte súčasnej štúdie mohol ovplyvniť obidve skupiny rovnako, aby mohol vyjsť najavo účinok liečby.

2.3. Percentuálne zastúpenie mačiek s rôznym počtom klinických príznakov a ich reakcia na liečbu

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil údaje dokazujúce, že 82 % mačiek malo najmenej jeden klinický príznak a 46 % mačiek malo dva alebo viac klinických príznakov. Okrem toho na 63. deň malo najmenej jeden klinický príznak len 53 % mačiek. Potom malo len jeden klinický príznak 32 % mačiek a zvyšných 21 % mačiek malo dva alebo viac klinických príznakov.

Výbor CVMP poznamenal, že lepšie reakcie sa dosiahli v prípade relatívne nešpecifických klinických príznakov (napr. polyúria, polydipsia, letargia atď.), zatiaľ čo najslabšie reakcie sa dosiahli v prípade očných lézií (slepota, pokrútenie ciev a odlupovanie sietnice). Výbor CVMP je toho názoru, že očné lézie spojené s hypertenziou (keď sú prítomné) ťažšie ustúpia/vymiznú dokonca aj v prípade, že hypertenzia je kontrolovaná. Pokiaľ ide o nešpecifické príznaky, ako je polyúria, polydipsia atď., výbor CVMP je toho názoru, že je možné, že medzi lepšími hodnotami merania krvného tlaku a ustúpaním takýchto príznakov existuje vzájomný vzťah.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh bol tiež požiadaný, aby predložil ďalšie vysvetlenie týkajúce sa percentuálneho zastúpenia mačiek so závažnou hypertenziou (t. j. systolický krvný tlak > 180 mm Hg), pri ktorých sa po liečbe prejavil normálny krvný tlak alebo zníženie systolického tlaku o >20 mm Hg.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vysvetlil, že priemerné zníženie v skupine so závažnou hypertenziou (systolický krvný tlak > 180 mm Hg) bolo $-25,5$ mm Hg (kým v skupine so strednou hypertenziou to bolo $-18,3$ mm Hg (systolický krvný tlak 160 mm Hg až 180 mm Hg). Zo 43 mačiek patriacich do skupiny so závažnou hypertenziou malo na 0. deň normálny krvný tlak celkovo 26 mačiek (60,5 %) alebo v ich prípade nastalo na 63. deň zníženie systolického krvného tlaku o >20 mm Hg. Z týchto 26 mačiek malo na 63. deň normálny krvný tlak 14 mačiek. Ďalších 12 mačiek malo na 63. deň znížený systolický krvný tlak o >20 mm Hg (priemerné zníženie o 36,6 mm Hg, rozsah od 20 mm Hg do 57,8 mm Hg), ale stále boli nad limitom normálneho krvného tlaku 160 mm Hg.

Výbor CVMP usúdil, že je dôležité zdôrazniť, že z literatúry je známe, že žiadny liek, ktorý je v súčasnosti dostupný, nie je pri liečbe hypertenzie mačiek účinný na 100 % a za normálnu sa považuje 50% miera úspešnosti. Zaznamenalo sa teda zistenie, že 63 % závažne postihnutých mačiek nadobudlo po liečbe liekom Vasotop P normálny krvný tlak alebo v ich prípade došlo k zníženiu systolického krvného tlaku o >20 mm Hg; akceptuje sa však, že 12 z 26 mačiek nenadobudlo normálny krvný tlak a v prípade mačiek so závažnou hypertenziou sa zaznamenalo priemerné zníženie

systolického krvného tlaku o 37 mm Hg. Bez priameho porovnania s negatívnou kontrolnou skupinou však nie je možné konštatovať, či je tento účinok spôsobený liečbou.

2.4. Chyba merania prístroja, ktorý sa používa na meranie krvného tlaku mačiek

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil informácie o dvoch Dopplerových prístrojoch použitých na meranie systolického krvného tlaku v kľúčovej terénnej štúdií. Na podporu korelácie medzi priamymi meraniami krvného tlaku a použitými Dopplerovými prístrojmi boli predložené informácie z literatúry. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež uviedol, že do štúdie boli zapojení len skúsení výskumníci, ktorí boli náležite zaškolení v používaní prístroja, a že merania sa uskutočnili v súlade s Vyhlásením konsenzu ACVIM¹. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil údaje o koeficiente zmeny v 5 meraniach uskutočnených v rôznych časových bodoch štúdie. Priemerný koeficient zmeny bol približne 3 % vo všetkých skúmaných časových bodoch; tieto hodnoty boli podobné ako hodnoty koeficientu zmeny, ktoré v literatúre uvádza Snyder² (1998). Výbor CVMP je vzhľadom na predloženú argumentáciu toho názoru, že použité zariadenia na meranie krvného tlaku boli vhodné a generované údaje presvedčivé.

2.5. Zlepšenie hypertenzie pri neprítomnosti negatívnej kontrolnej skupiny

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil údaje z vlastnej štúdie a z literatúry, aby vyvrátil možnosť, že zlepšenie meraní systolického krvného tlaku súviselo s efektom bieleho plášťa. V údajoch držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh sa ukázalo, že priemerný údaj pre prvé meranie (vymazaný) bol o 6 – 10 mm Hg vyšší ako ďalších 5 meraní použitých na výpočet hlásenej hodnoty (to je v súlade s prístupom Vyhlásenia konsenzu ACVIM); toto zistenie bolo nezávislé od časového bodu, v ktorom sa meranie uskutočnilo, teda sa nenašiel dôkaz pre efekt bieleho plášťa. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol, že jeho zistenie je v súlade so zistením Belewa³ (1999), ktorý skúmal možnosť efektu bieleho plášťa v prípade laboratórnych mačiek, ktoré podstúpili simulované klinické kontroly na meranie krvného tlaku. Výbor CVMP je toho názoru, že údaje zo štúdie držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a údaje, ktoré uviedol Belew (1999), nepodporujú koncepciu efektu bieleho plášťa v prípade mačiek, pokiaľ ide o merania krvného tlaku.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež uvažoval, či by sa priemerné zníženie nameraných hodnôt systolického krvného tlaku v štúdií mohlo pripísať iným faktorom nesúvisiacim s liečbou. Hoci sa nezistil žiadny faktor, výbor CVMP sa obáva, že zoznam skúmaných faktorov je sotva vyčerpávajúci a v skutočnosti sa skúmali len dva takéto parametre (t. j. strava a súbežná liečba). Súhlasí sa s tým, že keď je efekt bieleho plášťa veľký, môže tvoriť až 20 %. Všeobecne sa súdi, že účinok, ktorý zaznamenal držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v reakcii v rámci sledovania (pozri časť 2.3), je väčší ako efekt bieleho plášťa. Faktor čírej náhody sa však bez skupiny užívajúcej placebo nemôže v tejto štúdií kvantifikovať.

2.6. Komentáre o tom, či je možné navrhnúť a uskutočniť štúdiu zahŕňajúcu kontrolnú skupinu užívajúcu placebo, keď sa v niektorých časových bodoch v období štúdie zistila úniková liečba

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil argumentáciu, ktorá obsahovala nasledujúce odôvodnenia:

- neliečená hypertenzia je spojená s významným rizikom poškodenia cieľových orgánov,

¹ Vyhlásenie konsenzu ACVIM 2007. J Vet Intern Med, 2007, 21., s. 542 – 558.

² Snyder P.S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. J Vet Intern Med, 1998, 12., s. 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., s. 134 – 142.

- v niektorých nedávnych štúdiách bol nahlásený krátky priemerný čas prežitia v prípade hypertenzie mačiek – 4 – 7 mesiacov, ak ochorenie nie je liečené (Chetboul a kol.⁴, 2003), a približne 9 mesiacov dokonca aj pri použití liečby,
- v jedinej perspektívnej štúdii skúmajúcej hypertenziu mačiek kontrolovanej placebom bolo hlásené, že všetky 4 mačky užívajúce placebo prešli do liečebnej skupiny (amlodipín) už po 7 dňoch (nebol uvedený žiadny dôvod – Snyder, 1998),
- dokonca aj krátka liečba placebom trvajúca 28 alebo 63 dní by mohla byť spojená s nevratnými patologickými zmenami takých orgánov, ako je oko (napr. odlúpnutá sietnica/slepota),
- držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh mal už skúsenosti s vylúčením kontrolnej skupiny užívajúcej placebo v samostatnej štúdii skúmajúcej chronické zlyhávanie obličiek, a to pre neochotu majiteľov poskytnúť súhlas s potenciálnym vysadením liečby.

Hoci výbor CVMP úplne akceptuje vedeckú platnosť potrebných kontrolných skupín v klinických štúdiách, je toho názoru, že významný pomer mačiek v kontrolnej skupine užívajúcej placebo, trpiacich strednou až závažnou hypertenziou (t. j. systolický krvný tlak >180 mm Hg), by bol vystavený riziku poškodenia cieľových orgánov, ak by neboli liečené potenciálnu dobu 63 dní. Výbor CVMP je toho názoru, že veterinárni lekári musia riešiť etické otázky týkajúce sa povolenia na vysadenie liečby v prípade mačiek so závažnou hypertenziou, čo je v rozpore so súčasnou najlepšou klinickou praxou (Vyhlásenie konsenzu ACVIM 2007). Keďže mnohé klinické príznaky nie sú špecifické a majú kardiovaskulárny charakter, na liečbu týchto príznakov by bola možná a viac než adekvátna úniková liečba. Výbor CVMP usudzuje, že by bolo menej neetické riskovať neposkytnutie liečby na kratšiu dobu pre malý počet zvierat ako schváliť neúčinný produkt.

2.7. Hodnotenie prínosu a rizika

Napriek pozoruhodnému zníženiu systolického krvného tlaku a prijateľnej súvislosti medzi znížením hypertenzie a zlepšením klinických príznakov nie je isté, či je tento účinok spôsobený liečbou, keďže sa neuskutočnilo porovnanie s kontrolnou skupinou. Teda pomer prínosu a rizika pre navrhnutú indikáciu v prípade mačiek sa považuje za nepriaznivý.

ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA ZMENY V POVOLENIACH NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže

- výbor CVMP vzal do úvahy konanie v súlade s postupom odporúčaným v článku 6 ods. 12 nariadenia Komisie ES č. 1084/2003 pre Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg a Vasotop P 2,5 mg, tablety pre psy a súvisiace názvy (pozri prílohu I), všetky celkové údaje predložené v rámci písomného a ústneho vysvetlenia,
- výbor CVMP dospel k záveru, že nie je jasné, či zaznamenané zníženie systolického krvného tlaku a klinických príznakov v prípade mačiek s hypertenziou po liečbe liekom Vasotop P skutočne súvisí s liečbou,
- výbor CVMP dospel k záveru, že neprítomnosť negatívnej kontrolnej skupiny (skupina užívajúca placebo) v kľúčovej klinickej terénnej štúdii sa považuje za neprijateľnú,
- výbor CVMP súhlasil s tým, že pomer prínosu a rizika lieku Vasotop P v tejto žiadosti o zmenu je v súčasnosti nepriaznivý.

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., s. 89 – 95.

Výbor CVMP preto odporúča zamietnutie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárne lieky uvedené v prílohe I.