

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA ZA UPORABO V
VETERINARSKI MEDICINI, ŽIVALSKIH VRST, POTI UPORABE IN IMETNIKOV
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Jakost</u>	<u>Živalska vrsta</u>	<u>Pogostost in pot uporabe zdravila</u>	<u>Priporočeni odmerek</u>
Avstrija	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Belgija	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Danska	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 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Nemčija	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Grčija	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Španija	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Finska	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Irska	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 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja

	The Netherlands						
Luksemburg	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Nizozemska	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Norveška	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 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja
Portugalska	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 za pse	tableta	0,625; 1,25 ali 2,5 mg ramiprila	psi	dnevno, peroralno	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, če se žival ne odziva po 2 tednih zdravljenja

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ZAVRNITEV SPREMEMBE

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA VASOTOP P 0,625 MG, TABLETA ZA PSE IN MAČKE, VASOTOP P 1,25 MG, TABLETA ZA PSE IN MAČKE, TER VASOTOP P 2,5 MG, TABLETA ZA PSE IN MAČKE

1. Uvod

Tablete Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg in Vasotop P 2,5 mg so zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo zdravilno učinkovino ramipril v koncentraciji 0,625 mg, 1,25 mg oz. 2,5 mg. Ramipril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE). Zdravila so trenutno odobrena za uporabo pri psih za zdravljenje kongestivne odpovedi srca (srčno popuščanje v razredih II, III in IV po klasifikaciji NYHA) zaradi kronične degenerativne bolezni srčnih zaklopk ali kardiomiopatije, ob adjuvantnem zdravljenju z diuretiki (s furosemidom) ali zdravljenju srčnih bolezni z glikozidom (digoksinom/metildigoksinom) ali brez tega zdravljenja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Intervet International B.V. je predložil vloge za spremembo tipa II v skladu s postopki z medsebojnim priznavanjem za zdravilo Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg in Vasotop P 2,5 mg tablete za pse, da bi vključil novo indikacijo za mačke, ki se glasi:

„Za zmanjšanje povišanega sistoličnega krvnega tlaka (med 160 in 230 mm Hg) in nadzor povezanih kliničnih znakov.“

Predlagan priporočeni terapevtski odmerek za to novo indikacijo je 0,125 mg ramiprila/kg telesne mase enkrat dnevno. Odvisno od odziva na zdravljenje je mogoče odmerek podvojiti na 0,25 mg ramiprila/kg telesne mase dnevno. Trenutna vloga obsega tri jakosti tablet: tablete Vasotop P 0,625 mg, tablete Vasotop P 1,25 mg in tablete Vasotop P 2,5 mg.

Zaradi odsotnosti sporazuma med referenčno državo članico in eno zadevno državo članico (Belgijo) je bila na 90. dan postopka CMD(v) zadeva napotena na CVMP. Nacionalni pristojni organ v Belgiji je imel zadržke, ker ni bilo mogoče ugotoviti klinične učinkovitosti zdravila pri zmanjševanju sistemske hipertenzije pri mačkah zaradi odsotnosti skupine, nadzorovane s placebom, v ključnih terenskih preskušanjih.

2. Ocena vprašanj učinkovitosti

2.1 Učinkovitost zdravila Vasotop P pri zdravljenju arterijske hipertenzije pri mačkah

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o primerih, v katerih je ramipril (zdravilna učinkovina zdravila Vasotop P) prispeval k občutnemu znižanju sistoličnega krvnega tlaka pri mačkah z blago do resno hipertenzijo. Trajno znižan sistolični krvni tlak so opazovali do 6 mesecev, krvni tlak pa so nadzorovali v 24-urnem intervalu med dvema zaporednima uporabama zdravila Vasotop P pri vseh mačkah. Poleg tega so vse zdravljene mačke ramipril dobro prenašale.

CVMP je menil, da so bili zaradi nizkega števila primerov in pomanjkanja primerjalnih statistik glavni rezultati te študije bolj „dokaz koncepta“ kot dokaz dokončne klinične učinkovitosti. Vendar pa je bilo opaženo podaljšano trajanje učinka v obdobju šest mesecev poleg učinkovitosti v celotnem intervalu med uporabama.

2.2 Multicentrično terensko preskušanje z zdravilom Vasotop P za zdravljenje hipertenzije pri mačkah

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke, iz katerih je bilo razvidno, da je imelo 53 % (40 od 76) proučevanih mačk raven sečnine nad zgornjo mejo referenčnega razpona. 22 % (17 od 76) proučevanih mačk je imelo raven kreatinina nad zgornjo mejo.

V približno 33 % primerov je bil sistolični krvni tlak med 160 in 180 mm Hg (kategorija tveganja III), v 67 % primerov pa je bil sistolični krvni tlak \geq 180 mm Hg (kategorija tveganja IV) ob vključitvi.

Skoraj 82 % proučevanih mačk je imelo najmanj en klinični znak, povezan s hipertenzijo. Najpogosteje opaženi klinični znaki so bili poliurija-polidipsija (34 %), šum na srcu (28 %) in odstop mrežnice/krvavitve (25 %). Pri porazdelitvi kliničnih znakov med primeri pri razvrstitvi v kategorije tveganja ni bilo opaziti statistične razlike ($p = 0,5296$). Povprečni sistolični krvni tlak pri mačkah s

kliničnimi znaki ali brez njih ob vključitvi je bil v enakem razponu (188,2 oz. 195,8 mm Hg) in ni bil statistično pomemben ($p = 0,2132$).

Poleg tega ni bilo pomembnih razlik med kategorijama tveganja III in IV glede na starost, telesno maso, srčni utrip ter glede na celokupne ravni tiroksina, sečnine in kreatinina.

CVMP meni, da je bilo opaziti bistveno zmanjšanje vrednosti krvnega tlaka ob primerjavi vrednosti pred zdravljenjem in po njem. Vendar pa je bilo izpostavljeno vprašanje, ali je mogoče z gotovostjo trditi, da je blagodejni odziv resnično posledica zdravljenja in ne le rezultat učinka placeba (prilagoditev pri hipertenziji bele halje). Ker nobeno odobreno referenčno zdravilo (pozitivni nadzor) ni na voljo, so menili, da ne bi bilo neetično, če bi vključili negativno kontrolno skupino, saj hipertenzija ni nujno življenjsko nevarna. Klinični znaki, kot sta krvavitev v mrežnici in celo poliurija-polidipsija, so lahko precej resni in ni pričakovati, da bi se odzvali na učinek placeba. Vendar pa se pri vsaki klinični bolezni njeni znaki razvijajo v toku življenja živali in trajanja kliničnega preskušanja; to je delta v študiji, ki se spontano zmanjšuje ali povečuje. To pomeni, da navedeni klinični znaki lahko minejo (razen popolnega odstopa mrežnice). Zaradi delte je kontrolna skupina nujna. Vedno je treba domnevati, da je učinek placeba prisoten. Kako velik ali majhen je ta učinek placeba, je v enaki meri odvisno od bolezni in kliničnih okoliščin; določiti ga je mogoče le ob primerjavi z drugo skupino. V okviru trenutne študije bi moral učinek bele halje v enaki meri vplivati na obe skupini, da bi bilo mogoče ugotoviti učinek zdravljenja.

2.3 Delež mačk z različnim številom kliničnih znakov in njihov odziv na zdravljenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke, iz katerih je razvidno, da je imelo 82 % mačk najmanj en klinični znak, 46 % pa dva klinična znaka ali več. Poleg tega je na 63. dan le 53 % mačk še vedno imelo najmanj en klinični znak. Nadalje je imelo 32 % mačk le en klinični znak, preostalih 21 % mačk pa dva klinična znaka ali več.

CVMP je ugotovil, da so bili boljši odzivi doseženi pri navedenih relativno nespecifičnih kliničnih znakih (npr. poliurija, polidipsija, letargija itd.), medtem ko so bili najslabši odzivi doseženi pri poškodbah oči (slepoti, zavrtost žil in odstop mrežnice). CVMP meni, da je poškodbe oči zaradi hipertenzije (ko so že prisotne) težje ozdraviti/odpraviti, tudi če je hipertenzija odtlej nadzorovana. V zvezi z nespecifičnimi znaki, kot so poliurija, polidipsija itd., CVMP meni, da je možna korelacija med izboljšanjem vrednosti krvnega tlaka in izboljšanjem takšnih znakov.

Poleg tega je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pozvan, naj predloži dodatne podatke o deležu mačk s hudo hipertenzijo (tj. sistoličnim krvnim tlakom > 180 mm Hg), pri katerih se je pozneje vzpostavil normalen krvni tlak ali pri katerih se je po zdravljenju sistolični krvni tlak zmanjšal za > 20 mm Hg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pojasnil, da je bilo povprečno zmanjšanje v hudo prizadeti skupini (sistolični krvni tlak > 180 mm Hg) $-25,5$ mm Hg, medtem ko je bilo v zmerno prizadeti skupini (sistolični krvni tlak med 160 mm in 180 mm Hg) $-18,3$ mm Hg. Izmed 43 mačk, ki so bile na 0. dan v hudo prizadeti skupini, se je na 63. dan pri skupno 26 mačkah (60,5 %) vzpostavil normalen krvni tlak oz. se je pri njih sistolični krvni tlak zmanjšal za > 20 mm Hg. 14 od teh 26 mačk je imelo na 63. dan normalen krvni tlak. Pri drugih 12 mačkah je bil sistolični krvni tlak na 63. dan manjši za > 20 mm Hg (povprečno zmanjšanje za 36,6 mm Hg, v razponu od 20 mm Hg do 57,8 mm Hg), vendar je bil še vedno nad mejo normalnega krvnega tlaka 160 mm Hg.

CVMP je menil, da je pomembno poudariti dognanja iz literature, da nobeno trenutno razpoložljivo sredstvo ni 100 % učinkovito pri zdravljenju hipertenzije pri mačkah, stopnja uspeha približno 50 % pa velja za normo. Ugotovljeno je bilo, da se je pri 63 % hudo prizadetih mačk po zdravljenju z zdravilom Vasotop P vzpostavil normalen krvni tlak ali se je pri njih sistolični krvni tlak zmanjšal za > 20 mm Hg; sprejemljivo je, da se pri 12 od 26 mačk ni vzpostavil normalen krvni tlak, poleg tega je bilo pri mačkah s hudo hipertenzijo opaziti povprečno zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka za 37 mm Hg. Vendar pa brez neposredne primerjave z negativno kontrolno skupino ni mogoče trditi, da so ti učinki posledica zdravljenja.

2.4 Merilna napaka naprave, uporabljene za merjenje krvnega tlaka pri mačkah

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o dveh Dopplerjevih napravah, ki sta bili uporabljeni za merjenje sistoličnega krvnega tlaka v uvodni terenski študiji. V podporo korelaciji med neposrednimi meritvami krvnega tlaka in uporabljenima Dopplerjevima napravama so bila predložena poročila iz literature. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da so v študiji sodelovali izključno izkušeni raziskovalci, ki so bili ustrezno usposobljeni za delo z napravama, ter da so bile meritve izvedene v skladu z izjavo o soglasju ACVIM¹. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o koeficientu variacije (KV) za 5 posamičnih meritev, izvedenih v različnih časovnih točkah študije. Povprečen KV je bil v vseh proučevanih časovnih točkah približno 3 %; te vrednosti so bile podobne vrednostim KV, o katerih je v literaturi poročal Snyder² (1998). Na podlagi predloženih utemeljitev CVMP meni, da sta napravi, ki sta bili uporabljeni za merjenje krvnega tlaka, ustrezni, pridobljeni podatki pa robustni.

2.5 Izboljšanje hipertenzije v odsotnosti negativne kontrolne skupine

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke iz svoje lastne študije in literature, da bi ovrigel možnost, da je izboljšanje vrednosti sistoličnega krvnega tlaka posledica prilagoditve na „učinek bele halje“. Podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so pokazali, da je bil povprečen odčitek za prvo meritev (ki je bila zavržena) 6-10 mm Hg višji od nadaljnjih 5 meritev, ki so služile za izračun poročane vrednosti (to ustreza pristopu iz izjave o soglasju ACVM); ta rezultat je bil neodvisen od časovne točke izvedbe meritve, zato ni bilo ugotovljenih dokazov za prilagoditev. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da so bili njegovi rezultati v skladu z rezultati, o katerih je predhodno poročal Belew³ (1999), ki je proučeval možnost prilagoditve pri laboratorijskih mačkah, ki so sodelovale v „simulirajočih“ kliničnih obiskih za merjenje krvnega tlaka. CVMP meni, da podatki iz študije imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in podatki, o katerih je poročal Belew (1999), ne podpirajo koncepta prilagoditve pri mačkah z vidika meritev krvnega tlaka.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je tudi zanimalo, ali je povprečno zmanjšanje vrednosti sistoličnega krvnega tlaka mogoče pripisati drugim z zdravljenjem nepovezanim dejavnikom v študiji. Ker le-teh ni bilo mogoče opredeliti, ima CVMP pomisleke, da je seznam proučevanih dejavnikov komaj dovolj izčrpen, poleg tega sta bila dejansko proučevana le dva takšna parametra (tj. prehrana in sočasno zdravljenje). Ugotovljeno je, da znaša učinek bele halje največ približno 20 %. Ugotovljeno je, da je učinek, ki ga je ugotovil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ob nadaljnjem spremljanju odziva (glejte 2.3), večji od te vrednosti. Vendar pa velikosti čistega dejavnika naključja ni mogoče določiti v tej študiji brez skupine, nadzorovane s placebom.

2.6 Komentariji glede tega, ali je mogoče oblikovati in izvesti preskušanje s skupino, nadzorovano s placebom, kjer je v določenih točkah obdobja študije določena terapija izogiba

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil utemeljitev, ki je zajemala naslednje podlage:

- Nezdravljena hipertenzija povzroča pomembno tveganje okvare ciljnega organa.
- Rezultati nekaterih nedavnih študij so pokazali nizko mediano časov preživetja pri hipertenziji pri mačkah – 4–7 mesecev brez zdravljenja (Chetboul⁴ et al., 2003) in približno 9 mesecev z zdravljenjem.

¹ Izjava o soglasju ACVIM 2007. J Vet Intern Med, 2007, 21. str. 542–558.

² Snyder P.S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension (Amlodipin: Randomizirano, slepo klinično preskušanje z 9 mačkami s sistemsko hipertenzijo). J Vet Intern Med, 1998, 12. str. 157–162.

³ Belew A.M., Barlett T., Brown S.A. Evaluation of the white-coat effect in cats (Ocena učinka bele halje pri mačkah). J Vet Intern Med, 1999, 13. str. 134–142.

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 (Spontana hipertenzija pri mačkah: Klinične in ehokardiografske nepravilnosti ter stopnja preživetja). J Vet Intern Med, 2003, 17. str. 89–95.

- Pri edini prospektivni s placebom nadzorovani študiji hipertenzije pri mačkah so vse 4 mačke, ki so prejemale placebo, premaknili v zdravljen skupino (zdravljenje z amlodipinom) že po 7 dneh (brez navedbe razlogov – Snyder, 1998).
- Že kratkotrajno zdravljenje s placebom 28 ali 63 dni lahko povzroči ireverzibilne patološke spremembe organov, npr. očesa (npr. odstop mrežnice/slepota).
- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ima že izkušnje s tem, da je moral opustiti s placebom nadzorovano skupino v ločeni študiji kronične ledvične odpovedi zaradi nepripravljenosti lastnikov, da bi dali soglasje k morebitnemu zadržanju zdravljenja.

CVMP se sicer popolnoma strinja z znanstvenim vidikom potrebe po kontrolnih skupinah v kliničnih študijah, pa vendarle meni, da bi bilo pri velikem deležu mačk iz skupine, nadzorovane s placebom, ki imajo zmerno do hudo hipertenzijo (tj. sistolični krvni tlak > 180 mm Hg), prisotno tveganje okvare ciljnega organa, če bi ostale nezdravljene v potencialnem obdobju 63 dni. CVMP meni, da so veterinarji, ki dopuščajo, da mačke s hudo hipertenzijo ostanejo nezdravljene, etično odgovorni, saj je to v nasprotju s sedanjo najboljšo klinično prakso (Izjava o soglasju ACVIM 2007). Ker je mnogo kliničnih znakov nespecifičnih in kardiovaskularne narave, bi bila terapija izogiba možna in kar najbolj ustrezna pri obravnavanju teh znakov. CVMP meni, da bi bilo manj neetično tvegati nezdravljenje majhnega števila obolelih živali za krajše časovno obdobje kot odobriti neučinkovito zdravilo.

2.7 Ocena koristi in tveganj

Kljub občutnemu zmanjšanju sistoličnega krvnega tlaka in razumljivi povezavi med zmanjšanjem hipertenzije in izboljšanjem kliničnih znakov brez primerjave s kontrolno skupino ni mogoče z gotovostjo trditi, da je ta učinek posledica zdravljenja. Zato je ocena koristi in tveganj za predlagano indikacijo pri mačkah neugodna.

PODLAGA ZA ZAVRNITEV SPREMEMBE DOVOLJENJ ZA PROMET

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP je upošteval napotitev v skladu s členom 6(12) Uredbe Komisije ES št. 1084/2003 za Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg in Vasotop P 2,5 mg, tablete za pse in povezana imena (glejte Dodatek I), vse predložene pisne podatke in ustna pojasnila.
- CVMP je sklenil, da ni jasno, ali je ugotovljeno zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka in kliničnih znakov pri mačkah s hipertenzijo po zdravljenju z zdravilom Vasotop P resnično posledica zdravljenja.
- CVMP je sklenil, da je odsotnost negativne kontrolne skupine (skupine, nadzorovane s placebom) v ključnem kliničnem terenskem preskušanju nesprejemljiva.
- CVMP je sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Vasotop P pri tej spremembi trenutno neugodno.

CVMP zato priporoča zavrnitev spremembe dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini iz Dodatka I.