

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS, ESPÉCIES-ALVO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro / EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Espécies-alvo</u>	<u>Frequência e via de administração</u>	<u>Dose recomendada</u>
Áustria	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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
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, comprimido	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
Alemanha	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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
Grécia	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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
Espanha	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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
Finlândia	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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
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 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2

	The Netherlands	comprimido					semanas de tratamento
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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
Países Baixos	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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
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, comprimido	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento
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, comprimido para cães	Comprimido	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Cães	Diária, oral	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se o animal não apresentar resposta ao fim de 2 semanas de tratamento

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA DA ALTERAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO VASOTOP P 0,625 MG, COMPRIMIDO PARA CÃES E GATOS, VASOTOP P 1,25 MG, COMPRIMIDO PARA CÃES E GATOS E VASOTOP P 2,5 MG, COMPRIMIDO PARA CÃES E GATOS

1. Introdução

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg e Vasotop P 2,5 mg comprimidos são medicamentos veterinários que contêm a substância activa ramipril em concentrações de 0,625 mg, 1,25 mg e 2,5 mg, respectivamente. O ramipril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Estes medicamentos estão actualmente autorizados para a utilização em cães para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (grau II, III e IV de classificação da NYHA) causada por cardiomiopatia ou cardiopatia valvular degenerativa crónica, com ou sem terapêutica adjuvante com diurético (furosemida) ou glicosídeo cardíaco (digoxina/metildigoxina).

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), a Intervet International B.V., submeteu pedidos de alteração de Tipo II sujeitos ao Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM) para Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg e Vasotop P 2,5 mg comprimidos para cães, de modo a incluir uma nova indicação para gatos, apresentada de seguida:

“Para a redução da pressão arterial sistólica elevada (entre 160 e 230 mm Hg) e o controlo de sinais clínicos associados.”

A dose terapêutica recomendada proposta para esta nova indicação é de 0,125 mg de ramipril/kg de peso corporal uma vez por dia. Em função da resposta à terapêutica, é possível duplicar a dose para 0,25 mg de ramipril/kg de peso corporal por dia. São abrangidas pelo pedido actual três dosagens de comprimido: Vasotop P 0,625 mg comprimido, Vasotop P 1,25 mg comprimido e Vasotop P 2,5 mg comprimido.

Na ausência de acordo entre o Estado-Membro de Referência e um Estado-Membro Envolvido (Bélgica) no Dia 90 do procedimento do CMD(v), o assunto foi remetido para o CVMP. As Autoridades Nacionais Competentes da Bélgica mostravam-se preocupadas por não ser possível chegar a uma conclusão quanto à eficácia clínica do medicamento no que respeita à diminuição da hipertensão sistémica em gatos, na ausência de um grupo de controlo com placebo nos ensaios de campo referenciais.

2. Avaliação dos problemas de eficácia

2.1. Eficácia do Vasotop P no tratamento da hipertensão arterial em gatos

O Titular da AIM submeteu dados segundo os quais o ramipril (substância activa do Vasotop P) causou uma diminuição acentuada da pressão arterial sistólica em gatos ligeira a gravemente hipertensos. Observou-se uma redução sustentada da pressão arterial sistólica durante até 6 meses e a pressão arterial foi controlada ao longo do intervalo de tempo de 24 horas entre duas administrações sucessivas do Vasotop P, em todos os gatos. Além disso, o ramipril foi bem tolerado em todos os gatos tratados.

Devido ao número reduzido de casos e à ausência de dados estatísticos comparativos, o CVMP considerou que os principais resultados deste estudo constituíram mais uma “prova do conceito” do que uma prova definitiva da eficácia clínica. Contudo, foi tida em conta a duração prolongada do efeito ao longo dos 6 meses, bem como a eficácia durante todo o intervalo de tempo entre administrações.

2.2. Um ensaio de campo multicêntrico com o Vasotop P para o tratamento da hipertensão em gatos

O Titular da AIM submeteu dados segundo os quais 53 % (40 num total de 76) dos gatos incluídos apresentavam concentrações de ureia superiores ao limite superior do intervalo de referência. Vinte e dois por cento (17 num total de 76) dos gatos incluídos apresentavam concentrações de creatinina superiores ao limiar.

Cerca de 33 % dos casos apresentavam entre 160 e 180 mm Hg de pressão arterial sistólica (categoria de risco III) e 67 % tinham uma pressão arterial sistólica ≥ 180 mm Hg (categoria de risco IV) no momento da inclusão.

Praticamente 82 % dos gatos incluídos apresentavam pelo menos um sinal clínico relacionado com a hipertensão. Os sinais clínicos observados com mais frequência incluíam poliúria-polidipsia (34 %), sopro cardíaco (28 %) e descolamento da retina/hemorragias (25 %). Não se observou qualquer diferença estatística a nível da distribuição dos sinais clínicos entre casos, quando estratificados por categoria de risco ($p = 0,5296$). A pressão arterial sistólica média em gatos com ou sem sinais clínicos no momento da inclusão situou-se no mesmo intervalo (188,2 e 195,8 mm Hg, respectivamente), não tendo sido estatisticamente diferente ($p = 0,2132$).

Não se observaram diferenças significativas entre as categorias de risco III e IV em termos de idade, peso corporal, frequência cardíaca e concentrações totais de tiroxina, ureia e creatinina.

O CVMP considera ter sido visível uma diminuição assinalável das medições da pressão arterial entre os valores pré-tratamento e pós-tratamento. Contudo, o problema em causa prendia-se com a possibilidade de ser ou não possível determinar se a resposta benéfica estava verdadeiramente relacionada com o tratamento ou se era causada por um efeito de placebo (habituação relacionada com a hipertensão de bata branca). Além disso, apesar de não existir qualquer medicamento de referência autorizado (controlo positivo), afirmou-se que não teria sido pouco ético incluir um grupo de controlo negativo, na medida em que a hipertensão não é necessariamente uma patologia potencialmente fatal. Sinais clínicos, como hemorragia da retina e até poliúria-polidipsia, podem ser bastante graves, não sendo de esperar que respondam prontamente a um efeito de placebo. Contudo, qualquer doença clínica vê os seus sinais evoluírem ao longo da vida do animal e do ensaio clínico; é o delta no estudo que diminui ou aumenta de forma espontânea. Consequentemente, os sinais clínicos, conforme mencionado, podem desaparecer (excepto no caso de descolamento completo da retina). Por causa do delta, é necessário um grupo de controlo. É sempre necessário pressupor a existência de um efeito de placebo. A dimensão deste efeito de placebo depende tanto da doença, como do enquadramento clínico, só podendo ser determinado através da comparação com um outro grupo. No contexto do estudo actual, o efeito da bata branca deverá ter um impacto igual em ambos os grupos, de modo a permitir a emergência de um efeito do tratamento.

2.3. Percentagem de gatos com um número diferente de sinais clínicos e a respectiva resposta ao tratamento

O Titular da AIM forneceu dados que mostram que dos 82 % de gatos que exibiram pelo menos um sinal clínico, 46 % apresentaram dois sinais clínicos ou mais. Além disso, no Dia 63, apenas 53 % dos gatos continuaram a apresentar pelo menos um sinal clínico. Quando esta percentagem é decomposta, 32 % dos gatos apresentaram apenas um sinal clínico e os restantes 21 % exibiram dois sinais clínicos ou mais.

O CVMP constatou que se obtiveram melhores respostas no que respeita aos sinais clínicos relativamente não-específicos (por exemplo, poliúria, polidipsia, letargia, etc.), ao passo que as respostas mais fracas foram obtidas a nível das lesões oculares (cegueira, tortuosidade vascular e descolamento da retina). O CVMP considera que as lesões oculares relacionadas com a hipertensão (uma vez presentes) são mais difíceis de resolver/inverter, mesmo se a hipertensão for subsequentemente controlada. Relativamente aos sinais não-específicos, como poliúria, polidipsia, etc. o CVMP considera que é plausível existir uma correlação entre a melhoria das medições de pressão arterial e a resolução de tais sinais.

Além disso, foi pedido ao Titular da AIM que apresentasse um esclarecimento adicional relativamente à percentagem de gatos gravemente hipertensos (ou seja, pressão arterial sistólica > 180 mm Hg) que, subsequentemente, se tornaram normotensos ou apresentaram uma diminuição > 20 mm Hg da pressão arterial sistólica após o tratamento.

O Titular da AIM esclareceu que a diminuição média no grupo gravemente afectado (pressão arterial sistólica > 180 mm Hg) correspondeu a $-25,5$ mm Hg (enquanto que foi de $-18,3$ mm Hg no grupo moderadamente afectado (pressão arterial sistólica entre 160 mm Hg e 180 mm Hg)). Dos 43 gatos pertencentes ao grupo com hipertensão grave no Dia 0, 26 gatos no total (60,5 %) tornaram-se

normotensos ou apresentaram uma diminuição da pressão arterial sistólica no Dia 63 > 20 mm Hg. Destes 26 gatos, 14 estavam normotensos no Dia 63. Os outros 12 gatos apresentavam uma diminuição da pressão arterial sistólica no Dia 63 > 20 mm Hg (diminuição média de 36,6 mm Hg, intervalo de 20 mm Hg a 57,8 mm Hg), mas continuavam acima do limite normotensivo de 160 mm Hg.

O CVMP considerou ser importante sublinhar que se sabe, com base na literatura, que nenhum agente actualmente disponível é 100 % eficaz no tratamento da hipertensão felina, sendo que taxas de êxito de cerca de 50 % são consideradas a norma. Assim, constatou-se que 63 % dos gatos gravemente afectados se tornaram normotensos ou apresentaram uma redução da pressão arterial sistólica > 20 mm Hg após o tratamento com o Vasotop P; ainda que se aceite que 12/26 gatos não se tornaram normotensos, também se observou uma redução média de 37 mm Hg da pressão arterial sistólica nos gatos gravemente hipertensos. Contudo, sem comparação directa com um grupo de controlo negativo, não é possível determinar se este efeito se deve ao tratamento.

2.4. O erro de medição do aparelho utilizado para a medição da pressão arterial dos gatos

O Titular da AIM forneceu informações sobre os dois aparelhos Doppler utilizados para medir a pressão arterial sistólica no estudo de campo referencial. Foram fornecidos relatos da literatura para fundamentar a correlação existente entre as medições directas da pressão arterial e os aparelhos Doppler utilizados. Além disso, o Titular da AIM especificou que só participaram no estudo investigadores experientes com formação adequada nestes aparelhos e que as medições foram realizadas de acordo com a declaração de consenso do ACVIM¹. O Titular da AIM forneceu dados sobre o Coeficiente de Variação (CV) entre as 5 medições individuais levadas a cabo nos diferentes pontos temporais do estudo. O CV médio correspondeu aproximadamente a 3 % em todos os pontos temporais estudados; estes valores foram semelhantes aos valores do CV apresentados na literatura por Snyder² (1998). Com base na argumentação submetida, o CVMP considera que os dispositivos de medição da pressão arterial utilizados foram adequados e os dados gerados sólidos.

2.5. Melhoria da hipertensão na ausência de um grupo de controlo negativo

O Titular da AIM apresentou dados do próprio estudo e com base na literatura para refutar a possibilidade de a melhoria das medições da pressão arterial sistólica estar relacionada com a habituação ao “efeito da bata branca”. A verdade é que os dados do Titular da AIM mostram que a leitura média relativa à primeira medição (descartada) foi 6 a 10 mm Hg mais elevada do que as 5 medições subsequentes utilizadas para o cálculo do valor comunicado (em consonância com a abordagem da Declaração de Consenso do ACVIM); este resultado não esteve dependente do ponto temporal em que a medição foi levada a cabo e, como tal, não se obtiveram provas de habituação. O Titular da AIM declarou que o resultado obtido estava de acordo com o previamente comunicado por Belew³ (1999), que estudou a possibilidade de habituação em gatos de laboratório sujeitos a consultas “simuladas” na clínica para medir a pressão arterial. O CVMP considera que os dados do estudo do Titular da AIM e os dados comunicados por Belew (1999) não fundamentam o conceito de habituação em gatos, no que respeita às medições da pressão arterial.

O Titular da AIM também ponderou a possibilidade de a diminuição média das medições da pressão arterial sistólica ser atribuível a outros factores não relacionados com o tratamento no estudo. Apesar de não se ter identificado qualquer um desses factores, o CVMP mostrou preocupações com o facto de a lista de factores estudados ser muito pouco exaustiva e, na verdade, apenas dois desses parâmetros foram realmente estudados (ou seja, dieta e tratamento concomitante). Acordou-se que, quando é elevado, o efeito da bata branca ascende a cerca de 20 %. Aceita-se que o efeito observado pelo Titular da AIM numa resposta de seguimento (ver secção 2.3) é superior a esse valor. Contudo, o factor do acaso por si só não pode ser quantificado neste estudo sem um grupo de placebo.

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. Observações quanto à possibilidade de conceber e realizar um ensaio com um controlo por placebo, em que se identifica uma terapêutica de resgate em determinados momentos durante o período do estudo

O Titular da AIM submeteu argumentação que abrangeu os seguintes fundamentos:

- A hipertensão não tratada está associada a um risco significativo de lesões dos órgãos visados.
- Alguns estudos recentes referem tempos de sobrevida medianos baixos para a hipertensão em gatos – 4 a 7 meses se não for tratada (Chetboul⁴ *et al.*, 2003) e de cerca de 9 meses, mesmo com tratamento.
- O único estudo prospectivo sobre a hipertensão felina controlado por placebo referiu que os 4 gatos que tomaram placebo foram comutados para o grupo de tratamento (amlodipina) após apenas 7 dias (sem motivos apresentados – Snyder, 1998).
- Mesmo um curto tratamento com placebo de 28 ou 63 dias esteve associado a alterações patológicas irreversíveis em órgãos como o olho (por exemplo, descolamento de retina/cegueira).
- O Titular da AIM já tinha anteriormente sido obrigado a abandonar um grupo de controlo com placebo, num estudo diferente sobre a Insuficiência Renal Crónica, devido à relutância dos donos em consentirem uma potencial suspensão do tratamento.

Apesar de aceitar totalmente a validade científica da necessidade de incluir grupos de controlo em estudos clínicos, o CVMP considera que uma percentagem significativa de gatos controlados por placebo que sofrem de hipertensão moderada a grave (ou seja, pressão arterial sistólica > 180 mm Hg) estaria em risco de desenvolver lesões nos órgãos visados se esta não fosse tratada ao longo de um período possível de 63 dias. O CVMP considera que os veterinários enfrentam questões éticas no âmbito da decisão de deixar por tratar gatos com hipertensão significativa, contrariamente às melhores práticas clínicas à data (Declaração de Consenso do ACVIM de 2007). Na medida em que muitos dos sinais clínicos não são específicos e têm uma natureza cardiovascular, uma terapêutica de resgate poderia ser possível e mais do que adequada para o controlo desses sinais. O CVMP considera que seria mais ético arriscar o não tratamento de um número reduzido de animais doentes por um período de tempo mais curto, do que autorizar um medicamento não eficaz.

2.7. Avaliação benefício/risco

Apesar de uma redução assinalável da pressão arterial sistólica e de uma ligação plausível entre a redução da hipertensão e a melhoria dos sinais clínicos, não existe qualquer certeza de que este efeito se deva ao tratamento sem a comparação com um grupo de controlo. Assim, a avaliação benefício/risco é considerada não favorável para a indicação proposta nos gatos.

FUNDAMENTOS PARA A RECUSA DA ALTERAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que

- o CVMP teve em linha de conta o procedimento de consulta, nos termos do número 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão, relativo a Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg e Vasotop P 2,5 mg, comprimidos para cães e denominações associadas (ver Anexo I), todos os dados apresentados por escrito e nas explicações orais,

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.

- o CVMP concluiu não ser claro se a redução registada da pressão arterial sistólica e sinais clínicos nos gatos hipertensos após o tratamento com o Vasotop P foi verdadeiramente um efeito relacionado com o tratamento,
- o CVMP concluiu que a ausência de um grupo de controlo negativo (grupo de placebo) no ensaio clínico de campo referencial foi considerada inaceitável,
- o CVMP concordou que o perfil de benefício/risco para o Vasotop P, no que respeita a esta alteração é, actualmente, desfavorável,

Por conseguinte, o CVMP recomenda a recusa da alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos veterinários referidos no Anexo I.