

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ,
CONCENTRAȚIILE PRODUSELOR MEDICAMENTOASE DE UZ VETERINAR,
SPECIILE DE ANIMALE, CALEA DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ DIN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru /SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea inventată</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Specii de animale</u>	<u>Frecvența și calea de administrare</u>	<u>Doza recomandată</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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Belgia	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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Danemarca	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, comprimate	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Germania	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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Spania	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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Finlanda	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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
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,	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de

	The Netherlands	comprimate					tratament
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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Țările de Jos	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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Norvegia	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, comprimate	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament
Portugalia	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, comprimate pentru câini	Comprimate	0,625; 1,25 sau 2,5 mg de ramipril	Câini	Zilnic, pe cale orală	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg dacă animalul nu răspunde după 2 săptămâni de tratament

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE ALE REFUZULUI VARIAȚIEI

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU VASOTOP P 0,625 MG, COMPRIMATE PENTRU CÂINI ȘI PISICI, VASOTOP P 1,25 MG, COMPRIMATE PENTRU CÂINI ȘI PISICI, ȘI VASOTOP P 2,5 MG, COMPRIMATE PENTRU CÂINI ȘI PISICI

1. Introducere

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg și Vasotop P 2,5 mg comprimate sunt produse medicamentoase de uz veterinar care conțin ingredientul activ ramipril în concentrații de 0,625 mg, 1,25 mg și, respectiv, 2,5 mg. Ramipril este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Produsele sunt în prezent autorizate pentru utilizare la câini în tratamentul insuficienței cardiace congestive (grad de clasificare NYHA II, III și IV) cauzată de cardiomiopatie sau boli cardiace valvulare degenerative cronice, cu sau fără terapie adjuvantă cu diuretice (furosemidă) sau glicozide cardiace (digoxină/metildigoxină).

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) Intervet International B.V. a depus cereri privind o variație de tip II în baza procedurilor de recunoaștere reciprocă (PRR) pentru Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg și Vasotop P 2,5 mg comprimate pentru câini, în vederea includerii unei noi indicații pentru pisici, după cum urmează:

„Pentru reducerea hipertensiunii arteriale sistolice (între 160 și 230 mm Hg) și controlul semnelor clinice asociate.”

Doza terapeutică recomandată propusă pentru această nouă indicație este de 0,125 mg ramipril/kg de greutate corporală o dată pe zi. În funcție de răspunsul la tratament, este posibilă dublarea dozei la 0,25 mg ramipril/kg de greutate corporală pe zi. Aceste concentrații de comprimate sunt acoperite de cererea prezentă, după cum urmează: Vasotop P 0,625 mg comprimate, Vasotop P 1,25 mg comprimate și Vasotop P 2,5 mg comprimate.

În urma absenței unui acord între statul membru de referință și un stat membru în cauză (Belgia) în ziua 90 a procedurii CMD(v), a fost înaintată o sesizare către CVMP. Autoritatea națională competentă din Belgia a exprimat un motiv de îngrijorare legat de faptul că nu este posibil să se ajungă la concluzia eficacității clinice a produsului în reducerea hipertensiunii sistemice la pisici în absența unui grup de control cu placebo în studiile pivot de teren.

2. Evaluarea aspectelor de eficacitate

2.1. Eficacitatea Vasotop P în tratamentul hipertensiunii arteriale la pisici

DAPP a prezentat date în care ramipril (substanța activă din Vasotop P) a produs o reducere pronunțată a tensiunii arteriale sistolice la pisicile cu hipertensiune ușoară până la severă. A fost observată o scădere de durată a tensiunii arteriale sistolice timp de până la 6 luni, iar tensiunea arterială a fost controlată în decursul intervalului de timp de 24 de ore dintre două administrări succesive de Vasotop P la toate pisicile. În plus, ramipril a fost bine tolerat la toate pisicile tratate.

CVMP a considerat că din cauza numărului mic de cazuri și absenței statisticilor comparative, principalele rezultate din acest studiu au avut mai degrabă rolul de „dovedire a conceptului” decât de dovedire a eficacității clinice definitive. Cu toate acestea, a fost remarcată durata prelungită a efectului în cursul celor 6 luni, pe lângă eficacitatea medicamentului în cadrul întregului interval dintre dozări.

2.2. Un studiu de teren multicentric cu Vasotop P pentru tratamentul hipertensiunii la pisici

DAPP a prezentat date în care 53% (40 din 76) din pisicile incluse aveau concentrații ale ureei peste limita superioară a intervalului de referință. 22% (17 din 76) din pisicile incluse aveau concentrații ale creatininei peste valoarea de prag.

Aproximativ 33% din cazuri aveau o tensiune arterială sistolică între 160 și 180 mm Hg (categorie de risc III) și 67% o tensiune arterială sistolică ≥ 180 mm Hg (categorie de risc IV) la includere.

Aproape 82% din pisicile incluse prezentau cel puțin un semn clinic asociat hipertensiunii. Semnele clinice cel mai frecvent observate au fost poliurie-polidipsie (34%), murmur cardiac (28%) și

dezlipire/hemoragii retiniene (25%). Nu s-au observat diferențe statistice în distribuția semnelor clinice între cazuri la stratificarea în funcție de categoria de risc ($p=0,5296$). Valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice la pisici cu sau fără semne clinice la includere s-au încadrat în același interval (188,2 și, respectiv, 195,8 mm Hg) și nu au prezentat diferențe statistice ($p=0,2132$).

Nu au existat diferențe semnificative între categoriile de risc III și IV cu privire la vârstă, greutate corporală, ritm cardiac și concentrații totale de tiroxină, uree și creatinină.

CVMP consideră că a fost evidentă o scădere notabilă a măsurătorilor tensiunii arteriale între valorile pre-tratament și post-tratament. Cu toate acestea, problema în cauză era dacă s-ar putea sau nu stabili că răspunsul benefic este cu adevărat asociat tratamentului și nu se datorează vreunui efect placebo (efect hipertensiv în cadru clinic). În plus, deși nu există niciun produs de referință autorizat (control pozitiv), s-a argumentat că nu ar fi fost contrar eticii să se fi inclus un grup de control negativ deoarece hipertensiunea nu este neapărat o afecțiune cu potențial letal. Semnele clinice, precum hemoragia retiniană și chiar poliuria-polidipsia, pot fi destul de severe și nu se preconizează să răspundă rapid la un efect placebo. Cu toate acestea, în orice boală clinică, semnele acesteia evoluează de-a lungul vieții animalului și al duratei studiului clinic; valoarea delta din cadrul studiului este cea care crește sau scade spontan. Prin urmare, este posibil ca semnele clinice menționate să dispară (cu excepția dezlipirii complete a retinei). Din cauza valorii delta, este necesar un grup de control. Trebuie să se presupună întotdeauna că este prezent un efect placebo. Dimensiunea acestui efect placebo depinde în aceeași măsură de boală și de contextul clinic și se poate determina numai prin comparare cu un alt grup. În contextul studiului de față, un efect hipertensiv în cadru clinic ar trebui să afecteze ambele grupuri în mod egal pentru a permite apariția unui efect terapeutic.

2.3. Procentul de pisici cu un număr diferit de semne clinice și răspunsul acestora la tratament

DAPP a prezentat date care indică faptul că din proporția de 82% a pisicilor cu cel puțin un semn clinic, 46% manifestau două sau mai multe semne clinice. În plus, în ziua 63, doar 53% din pisici mai prezentau încă cel puțin un semn clinic. Dacă se analizează în continuare, 32% din pisici manifestau doar un singur semn clinic, iar restul de 21% din pisici manifestau două sau mai multe semne clinice.

CVMP a remarcat că au fost obținute răspunsuri mai bune în cazul semnelor clinice relativ nespecifice observate (de exemplu, poliurie, polidipsie, letargie etc.), iar răspunsurile cele mai slabe au fost obținute în cazul leziunilor oculare (orbire, tortuozitate vasculară și dezlipire de retină). CVMP este de părere că leziunile oculare asociate hipertensiunii (odată prezente) sunt mai dificil de vindecat/inversat chiar dacă hipertensiunea este controlată ulterior. În ceea ce privește semnele nespecifice precum poliurie, polidipsie etc., CVMP și-a exprimat avizul că este plauzibil să existe o corelație între ameliorarea măsurătorilor tensiunii arteriale și dispariția acestor semne.

În plus, DAPP a fost invitat să prezinte o clarificare suplimentară referitoare la procentul pisicilor cu hipertensiune severă (respectiv, tensiune arterială sistolică > 180 mm Hg) care au devenit ulterior normotensive sau au înregistrat o scădere > 20 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice în urma tratamentului.

DAPP a clarificat că scăderea medie din grupul afectat sever (tensiune arterială sistolică > 180 mm Hg) a fost de $-25,5$ mm Hg (fiind de $-18,3$ mm Hg în grupul afectat moderat (tensiune arterială sistolică între 160 mm Hg și 180 mm Hg). Dintre cele 43 de pisici aparținând grupului cu hipertensiune severă în ziua 0, în total 26 de pisici (60,5 %) au devenit normotensive sau au înregistrat o scădere > 20 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice în ziua 63. Dintre aceste 26 de pisici, 14 pisici au devenit normotensive până în ziua 63. Celelalte 12 pisici au înregistrat o scădere > 20 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice în ziua 63 (scădere medie de 36,6 mm Hg, interval de 20 mm Hg – 57,8 mm Hg), dar depășeau încă limita normotensivă de 160 mm Hg.

CVMP a considerat că este important să se sublinieze faptul că se cunoaște din literatura de specialitate că niciun agent disponibil în prezent nu este 100% eficace în tratamentul hipertensiunii feline, ratele de succes de aproximativ 50% fiind considerate standard. Astfel, este de reținut constatarea că 63% din pisicile afectate sever au devenit normotensive sau au înregistrat o reducere > 20 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice în urma tratamentului cu Vasotop P; deși este acceptat faptul că 12/26 pisici nu au devenit normotensive, a fost, de asemenea, remarcată o reducere medie de 37 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice la pisicile cu hipertensiune severă. Totuși, în lipsa unei

comparații directe cu un grup de control negativ, nu este posibil să se afirme că acest efect este datorat tratamentului.

2.4. Eroare de măsurare la aparatul utilizat pentru măsurarea tensiunii arteriale la pisici

DAPP a prezentat informații privind cele două aparate Doppler utilizate pentru măsurarea tensiunii arteriale sistolice în studiul pivot de teren. Au fost furnizate rapoarte din literatura de specialitate pentru a susține corelația dintre măsurătorile directe ale tensiunii arteriale și aparatele Doppler utilizate. În plus, DAPP a precizat că în studiu au fost implicați doar investigatori experimentați cu pregătire adecvată în folosirea aparatelor și că măsurătorile au fost efectuate în conformitate cu declarația consensuală ACVIM¹. DAPP a prezentat date privind coeficientul de variație (CV) dintre cele 5 măsurători individuale efectuate în momente diferite în cadrul studiului. CV mediu a fost de aproximativ 3% în toate momentele studiate; aceste valori au fost similare cu valorile CV raportate în literatura de specialitate de către Snyder² (1998). Pe baza argumentației prezentate, CVMP este de părere că dispozitivele de măsurare a tensiunii arteriale utilizate au fost adecvate, iar datele generate au fost viabile.

2.5. Ameliorarea hipertensiunii în absența unui grup de control negativ

DAPP a prezentat date din propriul studiu și din literatura de specialitate pentru a respinge posibilitatea ca ameliorarea măsurătorilor tensiunii arteriale sistolice să fi fost asociată cu deprinderea cu un „efect hipertensiv în cadru clinic”. Datele DAPP au demonstrat că indicația medie pentru prima măsurătoare (eliminată) a fost cu 6–10 mm Hg mai mare decât următoarele 5 măsurători utilizate pentru calcularea valorii raportate (acest lucru este în acord cu abordarea din cadrul Declarației consensuale ACVM); această constatare era independentă de momentul în care a fost efectuată măsurătoarea și astfel nu s-au găsit dovezi legate de deprindere. DAPP a afirmat că această constatare este în concordanță cu cea raportată anterior de Belew³ (1999), care a investigat posibilitatea deprinderii la pisicile de laborator supuse unor vizite clinice „simulate” pentru a li se măsura tensiunea arterială. CVMP este de părere că datele din studiul DAPP și cele raportate de Belew (1999) nu confirmă conceptul de deprindere la pisici în materie de măsurători ale tensiunii arteriale.

DAPP a analizat, de asemenea, dacă scăderea medie a măsurătorilor tensiunii arteriale sistolice ar fi putut fi pusă pe seama altor factori din cadrul studiului fără legătură cu tratamentul. Deși nu a putut fi identificat niciunul, CVMP și-a exprimat motivul de îngrijorare legat de faptul că lista factorilor studiați nu era exhaustivă și, într-adevăr, doar doi astfel de parametri au fost investigați efectiv (respectiv, regimul alimentar și tratamentul concomitent). Este acceptat faptul că atunci când este considerabil, efectul hipertensiv în cadru clinic este de până la 20% cu aproximație. S-a convenit că efectul observat de DAPP într-un răspuns de urmărire (a se vedea 2.3) este mai mare de atât. Cu toate acestea, factorul purei întâmplări nu poate fi cuantificat în acest studiu în absența grupului cu placebo.

2.6. Observații privind posibilitatea de a concepe și derula un studiu cu un grup de control cu placebo în care o terapie de urgență este identificată în anumite momente din perioada de studiu

DAPP a depus o argumentație care viza următoarele considerente:

- Hipertensiunea netratată este asociată cu un risc semnificativ de afectare a organelor țintă.

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.

- Unele studii recente raportează timpi medii de supraviețuire scăzuți pentru hipertensiune la pisici – 4–7 luni în cazul netratării (Chetboul⁴ ș.a., 2003) și aproximativ 9 luni chiar și cu tratament.
- Singurul studiu prospectiv controlat prin placebo privind hipertensiunea felină a raportat că toate cele 4 pisici tratate cu placebo au fost trecute la grupul de tratament (amlodipină) după doar 7 zile (fără a fi indicate motive – Snyder, 1998).
- Chiar și un scurt tratament cu placebo de 28 sau 63 de zile ar putea fi asociat cu modificări patologice ireversibile ale unor organe precum ochii (de exemplu, dezlipire de retină/orbire).
- DAPP avea deja experiență în ceea ce privește necesitatea de a abandona un grup de control cu placebo într-un studiu separat privind insuficiența renală cronică, datorită lipsei dorinței stăpânilor de a-și da consimțământul ca tratamentul să poată fi oprit.

Deși acceptă pe deplin validitatea științifică a necesității grupurilor de control în studiile clinice, CVMP consideră că o proporție semnificativă a pisicilor din grupul de control cu placebo care suferă de hipertensiune moderată până la severă (respectiv tensiune arterială sistolică > 180 mm Hg) ar fi în situație de risc de a dezvolta leziuni ale organelor țintă dacă ar fi lăsate netratate în cursul unei perioade potențiale de 63 de zile. CVMP consideră că există probleme de ordin etic pentru veterinari în legătură cu faptul de a permite ca pisicile cu hipertensiune semnificativă să rămână netratate, contrar celei mai bune practici clinice din prezent (Declarația consensuală ACVIM 2007). Întrucât multe din semnele clinice sunt nespecifice și sunt de natură cardiovasculară, o terapie de urgență ar fi posibilă și mai mult decât adecvată în tratarea acestor semne. CVMP consideră că ar fi mai etic să se riște netratarea unui mic număr de animale o perioadă mai scurtă de timp decât să se autorizeze un produs ineficace.

2.7. Evaluarea profilului risc-beneficiu

În pofida unei reduceri notabile a tensiunii arteriale sistolice și a unei legături plauzibile între reducerea hipertensiunii și ameliorarea semnelor clinice, nu există nicio certitudine că acest efect se datorează tratamentului în absența comparației cu un grup de control. Astfel, evaluarea profilului risc-beneficiu este considerată nefavorabilă pentru indicația propusă la pisici.

MOTIVE DE REFUZ AL VARIAȚIEI AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Întrucât,

- CVMP a analizat sesizarea efectuată în baza articolului 6 alineatul (12) din Regulamentul CE nr. 1084/2003 al Comisiei, pentru Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg și Vasotop P 2,5 mg, comprimate pentru câini, și denumirile asociate (a se vedea anexa I), toate datele generale prezentate în scris și în explicațiile verbale,
- CVMP a concluzionat că nu este clar dacă reducerea înregistrată a tensiunii arteriale sistolice și a semnelor clinice la pisicile hipertensive în urma tratamentului cu Vasotop P este un efect real asociat tratamentului,
- CVMP a concluzionat că absența unui grup de control negativ (grup cu placebo) în studiul clinic pivot de teren este considerată inacceptabilă,
- CVMP a stabilit că raportul risc-beneficiu pentru Vasotop P în această variație este în prezent nefavorabil,

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.

Prin urmare, CVMP recomandă refuzul variației autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase de uz veterinar menționate în anexa I.