

Лондон, 18 март 2009 г.
Документ за справка ЕМЕА/202958/2009

**Въпроси и отговори относно процедурата по сезиране за
Tritase таблетки и твърди капсули, съдържащи
рампиприл 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg и 10 mg**

Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) приключва преразглеждането на Tritase. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на агенцията заключава, че е необходимо хармонизиране на информацията за предписване на Tritase в Европейския съюз (ЕС) и Европейското икономическо пространство (ЕИП). Преразглеждането е извършено в рамките на процедура по сезиране по „член 30“¹.

Какво представлява Tritase?

Tritase се прилага за лечение на хипертония и симптоматична сърдечна недостатъчност. Tritase се прилага също така за профилактика на сърдечносъдови заболявания при пациенти, за които има сърдечносъдов риск (като пациенти, които вече имат коронарно артериално заболяване) и за превенция на следващи сърдечни удари (остър миокарден инфаркт [МИ]) при пациенти, които вече са прекарали такъв. Активното вещество в Tritase, рамиприл, е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). АСЕ инхибиторите намаляват производството на ангиотензин II, мощен вазоконстриктор (вещество, което свива кръвоносните съдове). Когато производството на ангиотензин II е намалено, кръвоносните съдове се отпускат и разширяват. Това позволява на сърцето да изпомпва по-лесно кръв, а кръвотока се увеличава поради по-голямото количество изпомпана кръв в и през по-широките кръвоносни съдове.

Tritase е одобрен в ЕС от 1989 г., първо във Франция и след това в следните страни: Австрия, Белгия, България, Кипър, Чешка република, Дания, Естония, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Нидерландия, Норвегия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Испания, Швеция и Обединеното кралство.

Tritase се предлага на пазара в ЕС и ЕИП под други търговски имена: Triatec, Triatec Hope, Cardace, Delix, Delix Protect, Delix Protect Startset, Delix P, Ramipril Winthrop, Ramipril Prevent, Loavel, Ramiwin, Ramipril Medgenerics, Ramiich, Tritace Titration, Acovil, Tritace Mite, Triateckit, Ramikit, Hypren, Ramace, Vesdil, Vesdil Protect, Ramipril-Zentiva, Unipril, Quark, Zenra, Pramace. Компанията, която го разпространява, е Sanofi-aventis.

Защо е преразгледан Tritase?

Tritase е одобрен в Европейския съюз (ЕС) чрез национални процедури. Това води до различия между държавите-членки относно начина, по който може да се прилага лекарството, както е видно от разликите в кратките характеристики на продукта (КХП), означенията върху опаковката и листовката в страните, където продуктът се продава. Tritase се определя като продукт, имащ нужда от хармонизация от Координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура – продукти за хуманна употреба (CMD(h)). На 3 януари 2008 година Европейската комисия сезира Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) за случая, за да хармонизира разрешенията за употреба за Tritase в ЕС и ЕИП.

¹ Член 30 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, сезиране въз основа на различни решения, приети от държавите-членки.

Какви са заключенията на СНМР?

С оглед на предоставените данни и научното обсъждане в рамките на Комитета, СНМР е на мнение, че КХП, означенията върху опаковката и листовката трябва да бъдат хармонизирани в рамките на ЕС.

Хармонизираните области включват:

4.1 Терапевтични показания

- СНМР се съгласява с показанието: *Лечение на хипертония*
- Когато разглежда показанието за сърдечна недостатъчност, СНМР взема предвид предишни сезирания за хармонизация на други АСЕ инхибитори (еналаприл, периндоприл и лизиноприл) и се съгласява с показанието: *Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.*
- СНМР също така обсъжда показанията за лечение за сърдечносъдова вторична превенция и първична превенция при високорискови пациенти и приема хармонизираното показание: *Превенция на сърдечносъдовата система: намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с: i) проява на атеротромботично сърдечносъдово заболяване (анамнеза за коронарно сърдечно заболяване или инсулт, или периферно съдово заболяване) или ii) диабет с поне един рисков фактор за сърдечносъдовата система.*
- За вторичната превенция след миокарден инфаркт, при пациенти със сърдечна недостатъчност, СНМР одобрява хармонизираното показание: *Вторична превенция след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острата фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични симптоми на сърдечна недостатъчност, когато е започната > 48 часа след остър миокарден инфаркт.*

СНМР също така отбелязва, че Tritace има показание за нефропротективен ефект в някои страни. След обсъждане СНМР се съгласява с включването на хармонизираното показание: *Лечение на бъбречни заболявания*

- *Начална диабетна гломерулна нефропатия, доказана от наличието на микроалбуминурия*
- *Изявена диабетна гломерулна нефропатия, доказана от наличието на макропротеинурия, при пациенти с поне един рисков фактор за сърдечносъдовата система.*
- *Изявена недиабетна гломерулна нефропатия, доказана от наличието на макропротеинурия $\geq 3\text{g/дневно}$*

4.2 Дозировка и начин на приложение

СНМР обсъжда областите, където има отклонения, идентифицирани в препоръките за дозировката за показание: За всяко показание дозировката се представя като начална доза, график за титриране, поддържаща доза и максимална доза.

4.3 Противопоказания

СНМР одобрява шест противопоказания:

- *Свърхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества или някои други АСЕ (ангиотензин - конвертиращ ензим) инхибитори (вж. т. 6.1);*
- *Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или поради предишен ангиоедем, свързан с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти);*
- *Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръв с отрицателно заредени повърхности (вж. т. 4.5);*
- *Значителна двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек;.*

- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6);
- Рамиприл не трябва да се прилага при пациенти с хипотонични или хемодинамично нестабилни състояния.

CHMP отбелязва, че има налични противопоказания в една или няколко местни КХП. CHMP се съгласява с добавянето на седмо противопоказание: *Рамиприл не трябва да се прилага при пациенти с хипотонични или хемодинамично нестабилни състояния.*

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

CHMP решава да включи в този раздел хармонизирания текст:

- *Бременност: АСЕ инхибитори, като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти, не трябва да се започва прием по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АСЕ инхибитори/ангиотензин II рецепторни антагонист не се счита за крайно необходима, пациентки, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установени показатели за безопасност за приложение по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори/ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се прекрати незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж т. 4.3 и 4.6).*
- *Хипотонията и бъбречната дисфункция след остър миокарден инфаркт се наблюдават по-често при прилагане на рамиприл, отколкото при плацебо в целевата популация в проучването AIRE. Затова CHMP се съгласява с включването на текста: Временна или постоянна сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт.*
- *Операция: Препоръчително е лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, като рамиприл, да се прекрати, когато е възможно, един ден преди операцията.*
- *Хиперкалиемия*
- *Неутропения/агранулоцитоза*
- *Каилица*

4.6 Бременност и кърмене

CHMP препоръчва противопоказание само за второто и третото тримесечие от бременността. Това е в съответствие с препоръката на работната група по фармакологична бдителност към CHMP за употребата на АСЕ инхибитори по време на бременност.

Европейската комисия публикува решение на 6 март 2009 г.

Докладчик:	Д-р Ian Hudson (UK)
Съдокладчик:	Проф. János Borvendég (HU)
Начална дата на сезиране:	24 януари 2008 г.
Отговори на компанията, предоставени	28 април 2008 г., 24 октомври 2008 г.
Дата на становището:	18 декември 2008 г.