

Londýn 18.března 2009
Dok. č. EMEA/202959/2009

**Otázky a odpovědi týkající se posuzovacího řízení pro
přípravek Tritace tablety a tvrdé tobolky obsahující
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg a 10 mg**

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přezkum přípravku Tritace. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že je v rámci Evropské unie (EU) a Evropského hospodářského prostoru (EHP) potřebné sjednotit informace o předepisování přípravku Tritace.

Přezkoumání bylo provedeno jako posuzovací řízení podle článku 30¹.

Co je Tritace?

Tritace se používá k léčbě hypertenze a symptomatického srdečního selhání. Přípravek Tritace je rovněž používán k prevenci kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s kardiovaskulárním rizikem (jako jsou pacienti, kteří již prodělali onemocnění koronárních tepen) a k prevenci dalšího infarktu (akutního infarktu myokardu) u pacientů, kteří již jeden prodělali. Léčivá látka v přípravku Tritace, ramipril, je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Inhibitory ACE snižují tvorbu angiotenzinu II, silného vazokonstriktoru (látky, která zužuje krevní cévy). Když se tvorba angiotenzinu II sníží, krevní cévy se uvolní a rozšíří. Díky tomu pumpuje srdce krev mnohem snadněji, a protože krev je pumpována do větších cest a skrze ně, průtok krve se zvyšuje.

Přípravek Tritace je registrován v EU od roku 1989. Nejprve byl zaregistrován ve Francii a poté v těchto státech: Rakousko, Belgie, Bulharsko, Kypr, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Francie, Německo, Řecko, Maďarsko, Irsko, Itálie, Lotyšsko, Litva, Lucembursko, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko a Spojené království.

Přípravek Tritace může být v EU a v EHP k dispozici také pod jinými názvy: Triatec, Triatec Hope, Cardace, Delix, Delix Protect, Delix Protect Startset, Delix P, Ramipril Winthrop, Ramipril Prevent, Loavel, Ramiwin, Ramipril Medgenerics, Ramilich, Tritace Titration, Acovil, Tritace Mite, Triateckit, Ramikit, Hypren, Ramace, Vesdil, Vesdil Protect, Ramipril-Zentiva, Unipril, Quark, Zenra, Pramace. Přípravek prodává společnost Sanofi-aventis.

Proč byl přípravek Tritace přezkoumáván?

Přípravek Tritace je v Evropské unii (EU) registrován na základě vnitrostátních postupů. Tato skutečnost vedla k odlišnostem mezi členskými státy, pokud jde o způsob jeho použití, což se projevilo rozdíly v jednotlivých souhrnech údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích ve státech, kde je tento přípravek na trhu. Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky rozhodla, že přípravek Tritace má projít procesem sjednocování.

Dne 3. ledna 2008 předložila Evropská komise záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) za účelem sjednocení rozhodnutí o registraci pro přípravek Tritace v EU a EHP.

¹ Článek 30 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, předložení záležitosti k posouzení na základě přijetí rozdílných rozhodnutí členskými státy.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Na základě předložených údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k názoru, že v rámci EU by mělo být sjednoceno znění souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací.

Byly sjednoceny tyto oblasti:

4.1 Terapeutické indikace

- Výbor CHMP se shodl na indikaci: *Léčba hypertenze.*
- Při posuzování indikace srdečního selhání vzal výbor CHMP v úvahu předchozí postupy sjednocování pro jiné inhibitory ACE (enalapril, perindopril a lisinopril) a shodl se na indikaci: *Léčba symptomatického srdečního selhání.*
- Výbor CHMP rovněž projednal indikace kardiovaskulární sekundární prevence a primární prevence u vysoce rizikových pacientů a schválil sjednocenou indikaci: *Kardiovaskulární prevence: snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s: i) manifestním aterotrombotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza onemocnění koronárních tepen nebo cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních tepen) nebo ii) diabetes s nejméně jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem.*
- Pro sekundární prevenci po infarktu myokardu u pacientů se srdečním selháním schválil výbor CHMP sjednocenou indikaci: *Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu: snížení mortality v akutní fázi infarktu myokardu u pacientů s klinickými známkami srdečního selhání, které se objevily více než 48 hodin po akutním infarktu myokardu.*

Výbor CHMP rovněž konstatoval, že přípravek Tritace má v některých zemích indikaci nefroprotektce. Po projednání se výbor CHMP shodl na zahrnutí sjednocené indikace: *Léčba onemocnění ledvin*

- *počínající glomerulární diabetické nefropatie definované přítomností mikroalbuminurie,*
- *manifestní glomerulární diabetické nefropatie definované makroproteinurií u pacientů s nejméně jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem,*
- *manifestní glomerulární nediabetické nefropatie definované makroproteinurií ≥ 3 g/den.*

4.2 Dávkování a způsob podání

Výbor CHMP projednal oblasti indikací, v nichž byl zjištěn nesoulad v doporučeném dávkování: Pro každou indikaci je dávkování uvedeno jako počáteční dávka, titrační schéma, udržovací dávka a maximální dávka.

4.3 Kontraindikace

Výbor CHMP schválil šest kontraindikací:

- *Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo kterékoli jiné inhibitory ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu) (viz oddíl 6.1)*
- *Angioedém v anamnéze (vrozený, idiopatický nebo v důsledku předchozího angioedému způsobeného inhibitory ACE nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIIRA))*
- *Mimotělní léčebné metody, které vedou ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz oddíl 4.5)*
- *Významné oboustranné zúžení ledvinové tepny nebo zúžení ledvinové tepny jediné funkční ledviny*
- *Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz oddíly 4.4 a 4.6)*
- *Ramipril nesmí být podáván pacientům s hypotenzními nebo hemodynamicky nestabilními stavy.*

Výbor CHMP poznamenal, že kontraindikace byly uvedeny v jednom nebo několika místních souhrnech údajů o přípravku. Výbor CHMP se shodl na doplnění sedmé kontraindikace: *Ramipril nesmí být podáván pacientům s hypotenzními nebo hemodynamicky nestabilními stavy.*

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Výbor CHMP rozhodl zahrnout do tohoto oddílu sjednocené znění:

- *Těhotenství: Léčba inhibitory ACE, jako je ramipril nebo antagonisté receptorů pro angiotenzin II (AIIRA), by neměla být zahájena v průběhu těhotenství. Pokud není nepřetržitá léčba inhibitory ACE nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIRA) považována za nezbytnou, měla by být u pacientek, které plánují těhotenství, nasazena alternativní antihypertenzní léčba, u níž byl stanoven profil bezpečnosti pro užívání během těhotenství. V případě potvrzení těhotenství by měla být léčba inhibitory ACE nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIRA) okamžitě přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba (viz oddíly 4.3 a 4.6).*
- *Hypotenze a dysfunkce ledvin po akutním infarktu myokardu se v cílové populaci ve studii AIRE objevovaly častěji u ramiprilu než u placeba. Výbor CHMP se tedy shodl na zařazení tohoto znění: Přechodné nebo trvalé srdeční selhání po infarktu myokardu*
- *Chirurgické zákroky: Doporučuje se, aby léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, jako je ramipril, byla přerušena jeden den před chirurgickým zákrokem, pokud je to možné.*
- *Hyperkalemie*
- *Neutropenie/agranulocytóza*
- *Kašel*

4.6 Těhotenství a kojení

Výbor CHMP doporučil kontraindikaci přípravku pouze pro druhý a třetí trimestr těhotenství, což je v souladu s doporučením pracovní skupiny pro farmakovigilanci výboru CHMP ohledně používání inhibitorů ACE v těhotenství.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí dne 6. března 2009.

Zpravodaj:	Dr. Ian Hudson (UK)
Spoluzpravodaj:	Prof. János Borvendég (HU)
Datum zahájení posuzovacího řízení:	24. ledna 2008
Datum poskytnutí odpovědi společnosti:	28. dubna 2008, 24. října 2008
Datum vydání stanoviska:	18. prosince 2008