

Λονδίνο, 18 Μαρτίου 2009
Αρ. πρωτ. EMEA/202962/2009

**Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την παραπομπή για το
Tritace δισκία και σκληρά καψάκια που περιέχουν
ραμιπρίλη 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg και 10 mg**

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκλήρωσε την επανεξέταση του Tritace. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη εναρμόνισης των πληροφοριών συνταγογράφησης του Tritace στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ).

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 30¹.

Τι είναι το Tritace;

Το Tritace χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης και της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, το Tritace χρησιμοποιείται για την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων σε ασθενείς που διατρέχουν καρδιαγγειακό κίνδυνο (όπως ασθενείς που πάσχουν ήδη από στεφανιαία νόσο), καθώς και για την πρόληψη περαιτέρω καρδιακών προσβολών (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί μια καρδιακή προσβολή. Η δραστική ουσία του Tritace, η ραμιπρίλη, είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Οι αναστολείς ΜΕΑ μειώνουν την παραγωγή αγγειοτασίνης ΙΙ, ενός ισχυρού αγγειοσυσταλτικού (ουσία που προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων). Όταν μειώνεται η παραγωγή αγγειοτασίνης ΙΙ, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και διευρύνονται, γεγονός που επιτρέπει στην καρδιά να αντλεί αίμα ευκολότερα, αυξάνοντας τη ροή αίματος, αφού αντλείται περισσότερο αίμα μέσω μεγαλύτερων περασμάτων.

Το Tritace έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ από το 1989, αρχικά στη Γαλλία και, στη συνέχεια, στις ακόλουθες χώρες: Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Εσθονία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λεττονία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Κάτω Χώρες, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Ισπανία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο.

Το Tritace διατίθεται στην ΕΕ και στον ΕΟΧ με διάφορες εμπορικές ονομασίες: 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. Η παρασκευάστρια εταιρεία του Tritace είναι η Sanofi-aventis.

Για ποιους λόγους επανεξετάστηκε το Tritace;

Το Tritace έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) μέσω εθνικών διαδικασιών, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αποκλίσεων μεταξύ των κρατών μελών όσον αφορά τον τρόπο χρήσης του φαρμάκου, όπως διαπιστώνεται από τις διαφορές που παρατηρούνται στις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης στις χώρες στις οποίες διατίθεται το προϊόν. Η ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) χαρακτήρισε το Tritace ως προϊόν για το οποίο απαιτείται εναρμόνιση.

¹ Άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε, για τη διαδικασία παραπομπής λόγω αποκλινουσών αποφάσεων που λήφθηκαν από τα κράτη μέλη

Στις 3 Ιανουαρίου 2008, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρέπεμψε το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) με σκοπό την εναρμόνιση των αδειών κυκλοφορίας του Tritace στην ΕΕ και στον ΕΟΧ.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, διατύπωσε τη γνώμη ότι οι ΠΧΠ, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης πρέπει να εναρμονιστούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Τα σημεία που πρέπει να εναρμονιστούν είναι:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Η CHMP συμφώνησε για την ένδειξη: *Θεραπεία της υπέρτασης.*
- Εξετάζοντας την ένδειξη της καρδιακής ανεπάρκειας, η CHMP έλαβε υπόψη τις προηγούμενες διαδικασίες παραπομπής για εναρμόνιση που πραγματοποιήθηκαν για άλλους αναστολείς ΜΕΑ (εναλαπρίλη, περινδοπρίλη και λισινοπρίλη) και συμφώνησε για την ένδειξη: *Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.*
- Η CHMP συζήτησε επίσης τις ενδείξεις για τη θεραπεία της καρδιαγγειακής δευτερογενούς πρόληψης και της πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και ενέκρινε την εναρμονισμένη ένδειξη: *Καρδιαγγειακή πρόληψη: μείωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς: i) με έκδηλη αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού ή περιφερικής αγγειακής νόσου) ή ii) με διαβήτη και έναν τουλάχιστον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.*
- Για τη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη ένδειξη: *Δευτερογενής πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: μείωση της θνησιμότητας στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας, όταν η θεραπεία ξεκινάει σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.*

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι σε ορισμένες χώρες το Tritace ενδείκνυται για τη νεφροπροστασία. Μετά από συζήτηση, η CHMP συμφώνησε στη συμπερίληψη της εναρμονισμένης ένδειξης: *Θεραπεία νεφρικής νόσου*

- *Διαβητική νευροπάθεια με αρχική βλάβη του σπειράματος, όπως αυτή ορίζεται από την παρουσία μικροαλβουμινουρίας*
- *Διαβητική νευροπάθεια με έκδηλη βλάβη του σπειράματος, όπως αυτή ορίζεται από τη μακροπρωτεϊνουρία σε ασθενείς με έναν τουλάχιστον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου*
- *Μη διαβητική νευροπάθεια με έκδηλη βλάβη του σπειράματος, όπως αυτή ορίζεται από την εμφάνιση μακροπρωτεϊνουρίας μεγαλύτερης ή ίσης με 3g/ημέρα*

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η CHMP συζήτησε τους τομείς στους οποίους παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στη συνιστώμενη δοσολογία ανά ένδειξη. Σε ό,τι αφορά τη δοσολογία, για κάθε ένδειξη αναφέρεται η δόση έναρξης, το πρόγραμμα τιτλοποίησης, η δόση συντήρησης και η μέγιστη δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Η CHMP ενέκρινε έξι αντενδείξεις:

- *Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε άλλον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) (βλ. παράγραφο 6.1)*
- *Ιστορικό αγγειοοιδήματος (κληρονομικού, ιδιοπαθούς ή οφειλόμενου σε προηγούμενο αγγειοοίδημα με αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΡΑ))*
- *Εξωσωματικές θεραπείες οι οποίες συνεπάγονται επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)*

- Σημαντική αμφίπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή στένωση νεφρικών αρτηριών σε περιπτώσεις που λειτουργεί μόνο ένας νεφρός
- 2ο και 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Η ραμιπρίλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υπόταση ή αιμοδυναμική αστάθεια.

Η CHMP επεσήμανε ότι σε μία ή περισσότερες κατά τόπους ΠΧΠ υπήρχαν αντενδείξεις. Η CHMP συμφώνησε στην προσθήκη έβδομης αντένδειξης: *Η ραμιπρίλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υπόταση ή αιμοδυναμική αστάθεια.*

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η CHMP αποφάσισε να συμπεριλάβει σε αυτήν την παράγραφο την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση:

- *Εγκυμοσύνη: η έναρξη θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ όπως η ραμιπρίλη ή οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II (AIIA) δεν πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς που πρόκειται να κυοφορήσουν πρέπει να στρέφονται σε εναλλακτικές αντι-υπερτασικές θεραπείες με διαπιστωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός από τις περιπτώσεις που η συνεχής θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ/ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II (AIIA) θεωρείται απαραίτητη. Σε περίπτωση διάγνωσης εγκυμοσύνης, η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ/ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II (AIIA) πρέπει να διακόπτεται αμέσως και, εφόσον απαιτείται, πρέπει να χορηγούνται εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).*
- *Στη μελέτη AIRE, η υπόταση και η νεφρική δυσλειτουργία μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν συχνότερες στον πληθυσμό στόχο με τη χορήγηση ραμιπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε στη συμπερίληψη της διατύπωσης: Παροδική ή μακράς διάρκειας καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.*
- *Χειρουργικές επεμβάσεις: Συνιστάται, όπου είναι εφικτό, η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, όπως η ραμιπρίλη, να διακόπτεται μία ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση.*
- *Υπερκαλιαιμία*
- *Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυττάρωση*
- *Βήχας*

4.6 Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Η CHMP εισηγήθηκε την αντένδειξη μόνο για το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, εισήγηση που εναρμονίζεται με τις συστάσεις της ομάδας εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση της CHMP σχετικά με τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 6 Μαρτίου 2009.

Εισηγητής:	Δρ. Ian Hudson (Ηνωμένο Βασίλειο)
Συνεισηγητής:	Καθηγητής János Borvendég (Ουγγαρία)
Ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας παραπομπής:	24 Ιανουαρίου 2008
Ημερομηνία υποβολής απαντήσεων της εταιρείας:	28 Απριλίου 2008, 24 Οκτωβρίου 2008
Ημερομηνία έκδοσης γνώμης:	18 Δεκεμβρίου 2008