

Lontoo, 18.3.2009
Viite: EMEA/202965/2009

**Kysymyksiä ja vastauksia lausuntopyynnöstä, joka koskee
Tritace-tablettia ja kovia kapseleita, joissa on
ramipriilia 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg**

Euroopan lääkevirasto (EMA) on saattanut Tritacea koskevan arvioinnin päätökseen. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että Tritacen lääkemääräystietoja on yhdenmukaistettava Euroopan unionissa (EU) ja Euroopan talousalueella (ETA).
Arviointi tehtiin 30 artiklan lausuntopyynnön mukaisena menettelynä¹.

Mitä Tritace on?

Tritacea käytetään korkean verenpaineen ja symptomaattisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Tritacea käytetään myös sydän- ja verisuonitautien estämiseen riskipotilailla (kuten potilailla, joilla on jo ollut sepelvaltimotauti) ja uusien sydänkohtausten (akuutin myokardiaalisen infarktin [MI]) estämiseen potilailla, joilla on jo ollut sellainen. Tritacen vaikuttava aine ramipriili on ACE:n estäjä. ACE:n estäjät vähentävät angiotensiini II:n, tehokkaan verisuonia supistavan aineen, tuotantoa. Kun angiotensiini II:n tuotanto vähenee, verisuonet rentoutuvat ja laajenevat. Tämän ansiosta sydän pumppaa verta helpommin, ja verenvirtaus kasvaa, kun sydän pumppaa enemmän verta laajempien verisuonten kautta.

Tritacella on ollut myyntilupa EU:ssa vuodesta 1989, ensin Ranskassa ja sitten seuraavissa maissa: Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Espanja, Irlanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Kypros, Latvia, Liettua, Luxemburg, Norja, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Slovenia, Suomi, Tanska, Tšekin tasavalta, Unkari, Viro ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Tritacea voi saada EU:ssa ja Euroopan talousalueella myös muilla kauppanimikkeillä: 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. Valmistetta myy Sanofi-aventis-yhtiö.

Miksi Tritace tarkistettiin?

Tritacella on myyntilupa Euroopan unionin (EU) alueella kansallisten menettelyiden nojalla. Tämä on johtanut jäsenvaltioiden välillä eroihin siinä, miten valmistetta voidaan käyttää, niin kuin ilmenee eroista, joita on valmistetta myyvien maiden valmisteyhteenvedoissa, myyntipäällyksmerkinnöissä ja pakkausselosteissa. Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) on määrittänyt Tritacen lääkevalmisteksi, jonka osalta yhdenmukaistaminen on tarpeen. Euroopan komissio siirsi asian 3.1.2008 lääkevalmistekomitealle (CHMP) Tritacen myyntilupien yhdenmukaistamiseksi Euroopan unionissa ja Euroopan talousalueella.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Toimitettujen tietojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteet on yhdenmukaistettava koko EU:ssa.

¹ Muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukainen menettely jäsenvaltioiden tekemien erilaisten päätösten nojalla.

Yhdenmukaistettavat kohdat ovat seuraavat:

4.1 Käyttöaiheet

- Lääkevalmistekomitea hyväksyi käyttöaiheen *korkean verenpaineen hoito*.
- Arvioidessaan sydämen vajaatoiminnan käyttöaihetta, CHMP otti huomioon aiemmat yhdenmukaistamista koskevat lausuntomenettelyt muille ACE:n estäjille (enalapriili, perindopriili ja lisinopriili) ja hyväksyi käyttöaiheen *symptomaattisen sydämen vajaatoiminnan hoito*.
- Komitea käsitteli myös käyttöaiheita *sydän- ja verisuonitautien toissijainen ehkäisy ja ensisijainen ehkäisy korkean riskin potilailla* ja hyväksyi yhdenmukaistetun käyttöaiheen *sydän- ja verisuonitautien ehkäisy: kardiovaskulaarisen sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentäminen potilailla, joilla: i) ilmenee aterotromboottinen sydän- ja verisuonitauti (aiempi sepelvaltimotauti tai sydänkohtaus tai ääreisverenkierron tauti) tai ii) diabetes, johon liittyy vähintään yksi kardiovaskulaarinen riskitekijä*.
- Toissijaiseen hoitoon myokardiaalisen infarktin jälkeen potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta, CHMP hyväksyi yhdenmukaistetun käyttöaiheen *toissijainen ehkäisy akuutin myokardiaalisen infarktin jälkeen: myokardiaalisen infarktin akuutista vaiheesta aiheutuvan kuolleisuuden vähentäminen potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä alkamishetkestä >48 tuntia akuutin myokardiaalisen infarktin jälkeen*.

Komitea totesi myös, että Tritacella on joissakin maissa käyttöaiheena munuaisten suojaaminen. Keskustelun jälkeen lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun käyttöaiheen *munuaissairauden hoito*:

- *Alkava glomerulaarinen diabeettinen munuaissairaus, jonka merkinä on mikroalbuminuria.*
- *Ilmeinen glomerulaarinen diabeettinen munuaissairaus, jonka määritelmänä on makroproteinuria potilailla, joilla on vähintään yksi kardiovaskulaarinen riskitekijä.*
- *Ilmeinen glomerulaarinen ei-diabeettinen munuaissairaus, jonka määritelmänä on makroproteinuria ≥ 3 g/vrk.*

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmistekomitea keskusteli alueista, joilla oli havaittu eroja *annossuosituksissa käyttöaiheittain*: annostus kussakin käyttöaiheessa esitetään aloitusannoksen, titrausaikataulun, ylläpitoannoksen ja maksimiannoksen muodossa.

4.3 Vasta-aiheet

Lääkevalmistekomitea hyväksyi kuusi vasta-aihetta:

- *Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle tai muulle ACE:n (angiotensiinikonvertaasin) estäjälle (ks. kohta 6.1).*
- *Aiempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai johtuen aiemmasta angioedeemasta ACE:n estäjien tai AIIRA:iden (angiotensiini II -reseptorin salpaajien) kanssa).*
- *Kehonulkoiset hoidot, joista aiheutuu veren kosketus negatiivisesti varautuneisiin pintoihin (ks. kohta 4.5).*
- *Merkitsevä molemminpuolinen bilateraalinen munuaisvaltimon ahtauma tai munuaisvaltimon ahtauma ainoassa toimivassa munuaisessa.*
- *Raskauden 2. ja 3. kolmannes (katso kohdat 4.4 ja 4.6).*
- *Ramipriilia ei saa käyttää potilailla, jotka kärsivät alhaisesta verenpaineesta tai hemodynaamisesti epävakaista tiloista.*

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että vasta-aiheita oli yhdessä tai useammassa paikallisessa valmisteyhteenvedossa. Komitea sopi, että lisätään seitsemäs vasta-aihe: *ramipriilia ei saa käyttää potilailla, jotka kärsivät alhaisesta verenpaineesta tai hemodynaamisesti epävakaista tiloista*

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkevalmistekomitea päätti sisällyttää tähän osaan yhdenmukaistetun tekstin:

- *Raskaus: Hoitoa ACE:n estäjillä, kuten ramipriili tai angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, (AIIRA:t) ei pitäisi aloittaa raskauden aikana. Jollei ACE:n estäjä-/AIIRA-hoidon jatkamista pidetä olennaisena, raskautta suunnittelevien potilaiden pitäisi vaihtaa vaihtoehtoiseen korkean verenpaineen hoitoon, jolla on vahvistettu turvallisuusprofiili raskauden aikana. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjä-/AIIRA-hoito on lopetettava välittömästi ja, tarvittaessa, aloitettava vaihtoehtoinen hoito (katso kohdat 4.3 ja 4.6).*
- *Alhaista verenpainetta sekä munuaisten vajaatoimintaa akuutin myokardiaalisen infarktin jälkeen ilmeni useammin ramipriilia kuin lumelääkettä saaneilla kohdeväestössä AIRE-tutkimuksessa. Siksi lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon: tilapäinen tai pysyvä sydämen vajaatoiminta myokardiaalisen infarktin jälkeen*
- *Leikkaukset: On suositeltavaa, että hoito angiotensiinikonvertaasin estäjillä, kuten ramipriililla, keskeytetään, mikäli mahdollista, päivä ennen leikkausta..*
- *Kaliumin lisääntynyt pitoisuus veressä.*
- *Neutropenia/agranulosytoosi.*
- *Yskä.*

4.6 Raskaus ja imetys

Lääkevalmistekomitea suosittelee vasta-aiheiseksi vain raskauden 2. ja 3. kolmannekselle. Tämä on yhdenmukaista komitean lääketurvallisuustyöryhmän ACE:n estäjien käyttöä raskauden aikana koskevan suosituksen kanssa.

Euroopan komissio teki päätöksen 6.3.2009.

Esittelijä:	Tri Ian Hudson (UK)
Avustava esittelijä:	Prof. János Borvendég (HU)
Lausuntomenettelyn alkupäivä:	24.1.2008
Yhtiön vastausten toimittamispäivämäärä:	28.4.2008, 24.10.2008
Lausunnon päivämäärä:	18.12.2008