

Londonas, 2009 m. kovo 18 d.
Dok. Nr. EMEA/202969/2009

**Klausimai ir atsakymai dėl kreipimosi procedūros dėl
Tritace tablečių ir kietų kapsulių,
kurių sudėtyje yra ramiprilio (1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg)**

Europos vaistų agentūra (EMA) užbaigė Tritace peržiūrą. Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) padarė išvadą, kad reikia suderinti Tritace skyrimo informaciją Europos Sąjungoje (ES) ir Europos ekonominėje erdvėje (EEE).

Peržiūra atlikta pagal 30 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą¹.

Kas yra Tritace?

Tritace vartojamas hipertenzijai ir simptominiam širdies nepakankamumui gydyti. Tritace taip pat vartojamas širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai, gydant pacientus, kuriems yra rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., pacientus, kurie jau serga vainikinių arterijų liga), ir vėlesnių širdies priepuolių (ūminio miokardo infarkto [MI]) prevencijai, gydant pacientus, kurie jau buvo patyrę infarktą. Tritace sudėtyje esanti veiklioji medžiaga ramiprilis yra angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius. AKF inhibitoriai slopina angiotenzino II, kuris yra stiprus vazokonstriktorius (kraujagysles siaurinanti medžiaga), gamybą. Sumažėjus angiotenzino II gamybai, kraujagyslės atsipalaiduoja ir išsiplečia. Tai leidžia širdžiai lengviau varinėti kraują, ir kraujotaka pagerėja, nes daugiau kraujo pumpuojama į platesnius kraujo kanalus ir per juos.

Tritace rinkodaros ES teisė suteikta 1989 m., pirmiausia Prancūzijoje, o po to šiose šalyse: Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Kipre, Čekijoje, Danijoje, Estijoje, Suomijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Airijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Nyderlanduose, Norvegijoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje, Slovėnijoje, Ispanijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje.

ES ir EEE Tritace galima įsigyti ir kitais prekybiniais pavadinimais: 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 ir Pramace. Juo prekiauja bendrovė „Sanofi-aventis“.

Kodėl Tritace buvo peržiūrėtas?

Europos Sąjungoje (ES) Tritace rinkodaros teisės suteikiamos pagal nacionalines procedūras. Todėl valstybėse narėse atsirado vaisto vartojimo skirtumų, kaip matoma iš to, kad šalyse, kur prekiaujama minėtu preparatu, pastebėti skirtumai preparato charakteristikų santraukose, ženklinime ir pakuotės lapeliuose. Nustatyta, kad Žmonėms skirtų vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) turi suderinti Tritace preparato rinkodaros teises. 2008 m. sausio 3 d. Europos Komisija kreipėsi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (CHMP), kad būtų suderintos preparato Tritace rinkodaros teisės ES ir EEE.

¹ Iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnis, kreipimosi procedūra valstybėms narėms priėmus skirtingus sprendimus.

Kokios yra CHMP išvados?

Remdamasis pateiktais duomenimis ir Komitete vykusia moksline diskusija, CHMP išreiškė nuomonę, kad preparato charakteristikų santraukos, ženklavimas ir pakuotės lapeliai turi būti suderinti visoje ES.

Toliau išvardytos suderintos sritys:

4.1 Terapinės indikacijos

- CHMP pritarė indikacijai: „*Hipertenzijai gydyti*“.
- Svarstydamas indikaciją širdies nepakankamumui gydyti, CHMP atsižvelgė į ankstesnes kreipimosi dėl kitų AKF inhibitorių (enalaprilio, perindoprilio ir lizinoprilio) rinkodaros teisių suderinimo procedūras ir pritarė indikacijai: „*Simptominiam širdies nepakankamumui gydyti*“.
- CHMP taip pat aptarė indikacijas preparatą skiriant širdies ir kraujagyslių ligų antrinei prevencijai ir pirminei prevencijai gydant didelės rizikos grupės pacientus ir patvirtino suderintą indikaciją: „*Širdies ir kraujagyslių ligų prevencija: pacientų, sergančių: i) aiškia širdies ir kraujagyslių aterotromboze (jau turinčių širdies vainikinių arterijų ligų ar insulto arba periferinių kraujagyslių ligų anamnezę) arba ii) diabetu ir turinčių bent vieną širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnį, sergamumo ir mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų mažinimas*“.
- Pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, širdies ir kraujagyslių ligų antrinei prevencijai po miokardo infarkto CHMP patvirtino suderintą indikaciją: „*Antrinė prevencija po ūminio miokardo infarkto: pacientų, turinčių klinikinių širdies nepakankamumo požymių, mirštamumo nuo ūminės miokardo infarkto fazės mažinimas, pradėjus vaistą vartoti po >48 valandų nuo ūminio miokardo infarkto pradžios*“.

CHMP taip pat pastebėjo, kad kai kuriose šalyse nustatyta Tritace indikacija inkstų apsaugai. Pasitaręs CHMP pritarė, kad būtų įtraukta suderinta indikacija „*Inkstų ligai gydyti*“, sergant tokiomis inkstų ligomis kaip:

- *prasidedanti glomerulinė diabetinė nefropatija, kuri iš pradžių pasireiškia mikroalbuminurija;*
- *aiški glomerulinė diabetinė nefropatija, kuri iš pradžių pasireiškia makroproteinurija, pacientams, turintiems bent vieną širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnį;*
- *aiški glomerulinė nediabetinė nefropatija, kuri iš pradžių pasireiškia makroproteinurija ≥ 3 g/per dieną.*

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

CHMP aptarė sritis, kuriose buvo aptikta pagal indikaciją rekomenduojamų dozių skirtumų. Prie kiekvienos indikacijos dozavimas nurodytas kaip pradinė dozė, titravimo grafikas, palaikomoji dozė ir didžiausia dozė.

4.3 Kontraindikacijos

CHMP patvirtino šešias kontraindikacijas:

- *padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, arba bet kuriam kitam AKF (angiotenziną konvertuojančio fermento) inhibitoriui (žr. 6.1 skyrių);*
- *angioedemos (paveldimos, idiopatinės arba ankstesnės AKF inhibitorių ar AIIRA (angiotenzino II receptorių antagonistų) sukeltos angioedemos) anamnezė;*
- *išorinio gydymo procedūros, sukeliančios kraujo kontaktą su neigiamai įkrautais paviršiais (žr. 4.5 skyrių);*
- *žymi abipusė inkstų arterijos stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė;*
- *antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)*
- *ramiprilio negalima vartoti gydant hipotenzinės arba hemodinamiškai nestabilios būklės pacientus.*

CHMP pastebėjo, kad vienoje ar keliose vietos SPC (preparato charakteristikų santraukose) buvo kontraindikacijų. CHMP pritarė, kad reikia pridėti septintą kontraindikaciją: „*Ramiprilio negalima vartoti gydant hipotenzinės arba hemodinamiškai nestabilios būklės pacientus*“.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

CHMP nusprendė į šį skyrių įtraukti suderintą tekstą:

- *Nėštumas. AKF inhibitorių, pvz., ramiprilio arba angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) negalima vartoti nėštumo metu. Išskyrus, kai tęstinis gydymas AKF inhibitoriais arba AIIRA laikomas būtinu, planuojančioms pastoti pacientėms reikia skirti alternatyvų antihipertenzinį gydymą, kurio saugumas nėštumo metu yra įrodytas. Nustačius nėštumą, gydymą AKF inhibitoriais arba AIIRA reikia nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, pradėti alternatyvų gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).*
- *Atliekant ramiprilio veiksmingumo ūminio infarkto metu (angl. Acute Infarction Ramipril Efficacy study, AIRE) tyrimą, hipotenzija ir inkstų disfunkcija po ūminio miokardo infarkto tikslinėje populiacijoje dažniau pasireiškė vartojant ramiprilį nei placebo. Todėl CHMP pritarė, kad būtų įtrauktas toks tekstas: „Laikinas arba lėtinis širdies nepakankamumas po miokardo infarkto“.*
- *Operacijos. Jei galima, rekomenduojama nutraukti gydymą angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, tokiais kaip ramiprilis, dieną prieš operaciją.*
- *Hiperkalemija.*
- *Neutropenija, agranulocitozė.*
- *Kosulys.*

4.6 Nėštumas ir žindymas

CHMP rekomendavo nustatyti kontraindikaciją tik antram ir trečiam nėštumo trimestrai. Tai atitinka CHMP Farmakologinio budrumo darbo grupės rekomendaciją dėl AKF inhibitorių vartojimo nėštumo metu.

Europos Komisija sprendimą paskelbė 2009 m. kovo 6 d.

Pranešėjas:	Dr. Ian Hudson (Jungtinė Karalystė)
Pranešėjo padėjėjas:	Prof. János Borvendég (Vengrija)
Kreipimosi procedūros pradžios data:	2008 m. sausio 24 d.
Bendrovės atsakymai pateikti:	2008 m. balandžio 28 d., 2008 m. spalio 24 d.
Nuomonės pateikimo data:	2008 m. gruodžio 18 d.