

Londona, 2009. gada 18. marts
Atsauces dokuments EMEA/202970/2009

**Jautājumi un atbildes par
1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg un 10 mg ramiprilu saturošo
Tritace tablešu un cieto kapsulu pārskatīšanu**

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) ir pabeigusi *Tritace* pārskatīšanu. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka Eiropas Savienībā (ES) un Eiropas Ekonomikas zonā (EEZ) jāsaskaņo *Tritace* izrakstīšanas informācija.

Šis pārskats tika veikts atbilstoši 30. pantā minētajai pārskatīšanas¹ procedūrai.

Kas ir *Tritace*?

Tritace izmanto, lai ārstētu hipertoniju un simptomātisko sirds mazspēju. *Tritace* arī izmanto, lai novērstu kardiovaskulārās slimības iespējamību pacientiem, kam pastāv kardiovaskulārās slimības risks (pacienti, kam jau ir koronāro artēriju slimība), un turpmākās sirdslēkmes (akūts miokarda infarkts [MI]) tiem pacientiem, kam jau tāds ir bijis. *Tritace* aktīvā viela ramiprils ir angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors. AKE inhibitori mazina angiotenzīna II (spēcīgs vazokonstriktors – viela, kas sašaurina asinsvadus) veidošanos. Ja tiek samazināta angiotenzīna II veidošanās, asinsvadi atslābst un paplašinās. Tādējādi sirds var vieglāk sūknēt asinis, kā arī palielinās asins plūsma, jo lielākajos asinsvados un caur tiem tiek sūknēts vairāk asiņu.

Eiropas Savienībā zāles *Tritace* ir apstiprinātas kopš 1989. gada – vispirms Francijā un pēc tam šādās valstīs: Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Kiprā, Čehijas Republikā, Dānijā, Igaunijā, Somijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Īrijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovēnijā, Spānijā, Zviedrijā un Apvienotajā Karalistē.

Eiropas Savienībā un Eiropas Ekonomikas zonā zāles *Tritace* var būt pieejamas arī ar citādiem tirdzniecības nosaukumiem: *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*. Uzņēmums, kas to tirgo, ir *Sanofi-aventis*.

Kāpēc tika veikta *Tritace* pārskatīšana?

Eiropas Savienībā (ES) *Tritace* ir apstiprinātas atbilstoši valstīs spēkā esošajai kārtībai. Tāpēc dažādās dalībvalstīs radušās atšķirības informācijā par zāļu lietošanas veidu, kā tas konstatēts atšķirībās, kas novērotas zāļu aprakstos (ZA), marķējumā un zāļu lietošanas pamācībās tajās valstīs, kurās tirgo šīs zāles. Identificēts, ka zālēm *Tritace* nepieciešama savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas cilvēku jautājumos (CMD(h)) veiktā saskaņošana.

2008. gada 3. janvārī Eiropas Komisija nodeva šo jautājumu Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP), lai tā saskaņotu *Tritace* reģistrācijas apliecības Eiropas Savienībā un Eiropas Ekonomikas zonā.

¹ Grozītās direktīvas 2001/83/EK 30. pants, pārskatīšana, pamatojoties uz dažādajiem dalībvalstu pieņemtajiem lēmumiem.

Kādi bija CHMP secinājumi?

Ņemot vērā iesniegtos datus un ņemot vērā komiteja notikušās zinātniskās apspriedes, CHMP secināja, ka ZA, marķējumiem un zāļu lietošanas pamācībām jābūt saskaņotām visā Eiropas Savienībā.

Saskaņojamie apakšpunkti ir:

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- CHMP piekrita šādām indikācijām: *hipertoniā ar ārstēšanu.*
- Apsverot indikāciju par sirds mazspēju, CHMP ņēma vērā iepriekšējos citu AKE inhibitoru (enalaprila, perindoprila un lisinoprila) saskaņošanas pārskatīšanas gadījumus un piekrita šādai indikācijai: *simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.*
- CHMP apsprieda arī indikācijas kardiovaskulārai sekundārai profilaksei un primārai profilaksei augsta riska pacientiem un apstiprināja šādu saskaņotu indikāciju: *kardiovaskulāro slimību profilaksei: mazina saslimstību un mirstību ar kardiovaskulārajām slimībām pacientiem ar: i) skaidru aterotrombotisku kardiovaskulāro slimību (bijusi koronāra sirds slimība vai trieka, vai perifēro asinsvadu slimība) vai ii) diabētu ar vismaz vienu kardiovaskulārā riska faktoru.*
- Sekundārai profilaksei pēc MI pacientiem ar sirds mazspēju CHMP apstiprināja šādu saskaņoto indikāciju: *sekundārai profilaksei pēc akūta miokarda infarkta: mirstības mazināšanai miokarda infarkta akūtās fāzes gadījumā pacientiem ar klīniskām sirds mazspējas pazīmēm, kas sākušās >48 stundām, kam sekoja akūts miokarda infarkts.*

CHMP arī atzīmēja, ka dažās valstīs *Tritace* bija nieru aizsardzības indikācija. Pēc apspriešanās CHMP piekrita iekļaut saskaņoto indikāciju: *nieru slimību ārstēšanai*

- *sākotnēja glomerulāra diabētiskā nefropātija, kuras esamību nosaka pēc mikroalbuminūrijas;*
- *klīniska glomerulāra diabētiskā nefropātija, kuras esamību nosaka pēc makroproteinūrijas pacientiem ar vismaz vienu kardiovaskulārā riska faktoru;*
- *klīniska glomerulāra nediabētiska nefropātija, kuras esamību nosaka pēc makroproteinūrijas $\geq$ 3 g dienā.*

4.2. Devas un lietošanas veids

CHMP apsprieda tās jomas, kurās bija konstatētas atšķirības ieteiktajās devās saistībā ar indikāciju: katrai indikācijai devas norādītas kā sākumdevas lielums, titrēšanas shēma, uzturošā deva un maksimālā deva.

4.3. Kontrindikācijas

CHMP apstiprināja sešas kontrindikācijas:

- *paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuriem palīgvielām vai kādiem citiem AKE (angiotenzīnu konvertējošā enzīma) inhibitoriem (skatīt 6.1. apakšpunktu);*
- *angioneirotiska tūska anamnēzē (iedzimta, idiopātiska vai iepriekšēja angioneirotiska tūska ar AKE inhibitoriem vai AIIRA (Angiotenzīna II receptoru antagonisti));*
- *ekstrakorporālas terapijas veidi, kas izraisa asins saskari ar negatīvi lādētām virsmām (skatīt 4.5. apakšpunktu);*
- *būtiska abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze;*
- *2. un 3. grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu);*
- *ramiprilu nedrīkst lietot pacienti ar hipotoniski vai hemodinamiski nestabiliem stāvokļiem.*

CHMP atzīmēja, ka bija tādas kontrindikācijas, kas bija iekļautas vienā vai vairākos vietējos zāļu aprakstos. CHMP piekrita pievienot septīto kontrindikāciju: *ramiprilu nedrīkst lietot pacienti ar hipotoniski vai hemodinamiski nestabiliem stāvokļiem.*

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CHMP nolēma šajā apakšpunktā iekļaut saskaņoto formulējumu:

- *grūtniecība: AKE inhibitorus, tādus kā ramiprilu vai angiotenzīna II receptoru antagonistus (AIIRA) nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja vien nepārtraukta AKE inhibitora/AIIRA terapija netiek uzskatīta par būtiski nepieciešamu, pacientēm, kas plāno grūtniecību, tie jāmaina pret tādiem hipertonijas ārstēšanas medikamentiem, kuru lietošana grūtniecības laikā ir nekaitīga. Ja konstatēta grūtniecība, ārstēšana ar AKE inhibitoriem/AIRAA nekavējoties jāpārtrauc, un, ja piemērojams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu);*
- *AIRE pētījumā mērķa grupā hipotensija un nieru darbības traucējumi pēc akūta miokarda infarkta, lietojot ramiprilu, radās biežāk nekā lietojot placebo. Tādēļ CHMP piekrita iekļaut šādu formulējumu: īslaicīga vai pastāvīga sirds mazspēja pēc MI;*
- *ķirurģiska iejaukšanās: ir ieteicams pārtraukt terapiju ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, tādiem kā ramiprils, ja iespējams, vienu dienu pirms ķirurģiskās iejaukšanās;*
- *hiperkalēmija;*
- *neitropēnija/agranulocitoze;*
- *klepus.*

4.6. Grūtniecības un zīdīšanas periods

CHMP ieteica kontrindikāciju tikai grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī. Tas ir saskaņā ar CHMP Farmakovigilances darba grupas ieteikumu par AKE inhibitoru lietošanu grūtniecības laikā.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2009. gada 6. martā.

Referents:	<i>Dr Ian Hudson (Apvienotā Karaliste)</i>
Līdreferents:	<i>Prof János Borvendég (Ungārija)</i>
Pārskatīšanas sākuma datums:	2008. gada 24. janvāris
Uzņēmuma atbildes sniegtas:	2008. gada 28. aprīlī un 24. oktobrī
Atzinuma pieņemšanas datums:	2008. gada 18. decembris