



European Medicines Agency

Londyn, 18 marca 2009 r.
Doc. Ref. EMEA/202973/2009

**Pytania i odpowiedzi dotyczące procedury arbitrażu dla
preparatu Tritace, tabletki i kapsułki twarde zawierające
ramipryl w dawce 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg i 10 mg**

Europejska Agencja Leków (EMA) przeprowadziła ocenę preparatu Tritace. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że wystąpiła konieczność ujednolicenia informacji dotyczących wskazań do stosowania preparatu Tritace obowiązujących na terenie Unii Europejskiej (UE) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG).

Ocena została przeprowadzona na podstawie procedury arbitrażu na mocy art. 30¹.

Co to jest Tritace?

Preparat Tritace stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego i objawowej niewydolności serca. Preparat Tritace stosuje się także w celu zapobiegania schorzeniom układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z grup ryzyka sercowo-naczyniowego (jak pacjenci z już istniejącą chorobą wieńcową) i w celu zapobiegania kolejnym atakom serca (zawałom mięśnia sercowego) u pacjentów po przebytych zawałach. Substancja czynna preparatu Tritace, ramipryl, jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Inhibitory ACE zmniejszają wytwarzanie angiotensyny II, silnego czynnika wazokonstrykcyjnego (substancja zwężająca naczynia krwionośne). Kiedy wytwarzanie angiotensyny II jest zmniejszone, naczynia krwionośne ulegają rozluźnieniu i rozszerzeniu. Umożliwia to sercu łatwiejsze przepompowywanie krwi i przepływ krwi zwiększa się, ponieważ większa ilość krwi jest wpompowywana i przepływa przez szersze drogi przepływu.

Preparat Tritace został dopuszczony do obrotu w UE po raz pierwszy w 1989 r. we Francji, a następnie w następujących krajach: Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania i Włochy.

Preparat Tritace jest dostępny na terenie UE i EOG pod różnymi nazwami: 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. Producentem leku jest firma Sanofi-aventis.

Dlaczego dokonano ponownej oceny preparatu Tritace?

Preparat Tritace został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) przy zastosowaniu procedur krajowych. Doprowadziło to do wystąpienia rozbieżności pomiędzy państwami członkowskimi w zakresie sposobów stosowania tego preparatu. Świadczą o tym różnice obserwowane w zakresie charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), oznakowania opakowań i ulotek dla pacjenta obowiązujących na terenie państw, w których produkt jest wprowadzony do obrotu. Uznano, że preparat Tritace wymaga procedury harmonizacji przeprowadzanej przez grupę koordynacyjną ds. procedury wzajemnego uznania i zdecentralizowanych procedur – produkty dla ludzi (CMD(h)).

¹ Procedura arbitrażu określona w art. 30 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, dotycząca przyczyn określenia odmiennych wskazań do stosowania leku przez państwa członkowskie.

W dniu 3 stycznia 2008 r. Komisja Europejska przekazała kwestię do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), w celu ujednolicenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatu Tritace na terenie UE i EOG.

Jakie są wnioski CHMP?

W świetle przedstawionych danych i dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu, CHMP uznał, że należy ujednolicić treść ChPL, oznakowania opakowań i ulotek dla pacjenta, obowiązujące na terenie UE.

Obszary objęte procedurą harmonizacji to:

4.1 Wskazania do stosowania

- CHMP zatwierdził wskazanie: *Leczenie nadciśnienia tętniczego.*
- Podczas oceny wskazania w niewydolności serca CHMP wziął pod uwagę wcześniejsze procedury harmonizacyjne dotyczące innych inhibitorów ACE (enalapryl, peryndopryl, lizynopryl) i zatwierdził wskazanie: *Leczenie objawowej niewydolności serca.*
- CHMP omówił także wskazania w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego oraz prewencji pierwotnej u pacjentów z grup wysokiego ryzyka i zatwierdził ujednolicone wskazanie: *Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zapadalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z i) jawnymi chorobami miażdżycowo-zakrzepowymi układu sercowo-naczyniowego (stwierdzona choroba wieńcowa lub udar mózgu bądź choroba naczyń obwodowych) lub ii) cukrzycą z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.*
- W prewencji wtórnej u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca CHMP zatwierdził ujednolicone wskazanie: *Prewencja wtórna po przeżytym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca występującymi >48 godz. po wystąpieniu zawału mięśnia sercowego.*

CHMP zwrócił również uwagę na fakt, że w niektórych państwach preparat Tritace ma wskazanie do stosowania w nefroprotekcji. Po dyskusji CHMP uzgodnił włączenie ujednoliconego wskazania: *Leczenie choroby nerek.*

- *Wczesne stadium glomerulopatii cukrzycowej rozpoznawane na podstawie występowania mikroalbuminurii*
- *Objawowe stadium glomerulopatii cukrzycowej rozpoznawane na podstawie występowania białkomoczu u pacjentów ze współwystępowaniem przynajmniej jednego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego*
- *Objawowe stadium glomerulopatii niecukrzycowej rozpoznawane na podstawie występowania białkomoczu $\geq 3\text{g/d}$*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

CHMP omówił kwestie, w których stwierdzono rozbieżności w dawkowaniu dla poszczególnych wskazań: dla każdego wskazania określono dawkowanie z podaniem dawki początkowej, schematu zwiększania dawki, dawki podtrzymującej i dawki maksymalnej.

4.3 Przeciwwskazania

CHMP zatwierdził sześć przeciwwskazań:

- *Nadwrażliwość na substancję czynną, którykolwiek składnik preparatu lub którykolwiek inny inhibitor ACE (patrz punkt 6.1)*
- *Stwierdzony obrzęk naczynioruchowy (dziedziczny, idiopatyczny lub skutek stosowania inhibitorów ACE lub AIIRA (antagonistów receptora angiotensyny II))*
- *Stosowanie terapii prowadzących do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku (patrz punkt 4.5)*

- *Występowanie istotnego obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę*
- *Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)*
- *Ramiprylu nie należy stosować u pacjentów z hipotonią lub niestabilnych hemodynamicznie.*

CHMP zwrócił uwagę, że w jednej lub kilku ChPL wymieniono niektóre przeciwwskazania. CHMP uzgodnił dodanie siódmego przeciwwskazania: *Ramiprylu nie należy stosować u pacjentów z hipotonią lub niestabilnych hemodynamicznie.*

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie CHMP zalecił włączenie ujednoliconego sformułowania:

- *Ciąża: Nie należy wdrażać leczenia za pomocą inhibitorów ACE, takich jak ramipryl i antagonisty receptora angiotensyny II, w czasie ciąży. Jeśli nieprzerwane stosowanie inhibitorów ACE/ AIIRA nie jest uznawane za niezwykle ważne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek obniżający ciśnienie na alternatywny, posiadający ugruntowany profil bezpieczeństwa podczas stosowania w okresie ciąży. Stwierdzenie ciąży powinno prowadzić do niezwłocznego przerwania leczenia ACE-I/AIIRA i zastosowania, w razie konieczności, leczenia alternatywnego (patrz punkty 4.3 i 4.6).*
- *Hipotonia i upośledzenie czynności nerek po zawale mięśnia sercowego częściej występowały u pacjentów przyjmujących ramipryl w porównaniu z placebo w docelowej populacji pacjentów w badaniu AIRE. CHMP uzgodnił zatem wprowadzenie sformułowania: przejściowa lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.*
- *Zabieg operacyjny: jeśli jest to możliwe, na dzień przed zabiegiem operacyjnym zaleca się przerwanie leczenia inhibitorami enzymu konwertazy angiotensyny, takimi jak ramipryl.*
- *Hiperkalemia*
- *Neutropenia/ agranulocytoza*
- *Kaszel*

4.6 Ciąża i laktacja

CHMP zalecił przeciwwskazanie wyłącznie w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Jest to zgodne z zaleceniem grupy roboczej ds. bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczącym stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 6 marca 2009 r.

Sprawozdawca:	dr Ian Hudson (UK)
Współsprawozdawca:	prof. János Borvendég (HU)
Data rozpoczęcia procedury arbitrażu:	24 stycznia 2008 r.
Data dostarczenia odpowiedzi firmy:	28 kwietnia 2008 r., 24 października 2008 r.
Data wydania opinii:	18 grudnia 2008 r.