



European Medicines Agency

Londra, 18 martie 2009
Doc. Ref. EMEA/202975/2009

**Întrebări și răspunsuri privind sesizarea referitoare la
Tritace comprimate și capsule tari care conțin
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg și 10 mg**

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a finalizat evaluarea Tritace. Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că este necesară armonizarea informațiilor de prescriere pentru Tritace în Uniunea Europeană (UE) și în Spațiul Economic European (SEE).

Evaluarea a fost efectuată în baza unei „sesizări în temeiul articolului 30”¹.

Ce este Tritace?

Tritace se utilizează în tratarea hipertensiunii și insuficienței cardiace simptomatice. Tritace se utilizează, de asemenea, pentru prevenirea afecțiunilor cardiovasculare la pacienții expuși unor riscuri de natură cardiovasculară ridicate (precum pacienții care suferă deja de boli ale arterelor coronariene) și pentru prevenirea unor noi atacuri de cord (infarct miocardic acut [IM]) la pacienții care au suferit deja un astfel de atac. Substanța activă din Tritace, ramipril, este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Inhibitorii de ACE scad producția de angiotensină II, un puternic vasoconstrictor (o substanță care îngustează vasele sanguine). Când scade producția de angiotensină II, vasele sanguine se relaxează și se largesc. Acest proces permite inimii să pompeze mai ușor sângele, iar fluxul sanguin crește datorită cantității mai mari de sânge pompat în și prin vasele largite.

Tritace este autorizat în Uniunea Europeană din 1989, inițial în Franța și apoi în următoarele țări: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Țările de Jos, Norvegia, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, și Regatul Unit.

Tritace poate fi, de asemenea, disponibil în Uniunea Europeană și SEE sub alte denumiri comerciale: 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. Societatea care comercializează medicamentul este Sanofi-aventis

De ce a fost evaluat Tritace?

Tritace este autorizat în Uniunea Europeană (UE) prin intermediul procedurilor naționale. Aceasta a dus la divergențe între statele membre cu privire la modul în care poate fi utilizat medicamentul, lucru demonstrat de diferențele constatate între rezumatele caracteristicilor produsului (RCP), etichetarea și prospectele din țările în care produsul este comercializat. Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMD(h) a identificat necesitatea armonizării cu privire la Tritace.

La 3 ianuarie 2008, Comisia Europeană a înaintat o sesizare Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) în vederea armonizării autorizațiilor de introducere pe piață pentru Tritace la nivelul Uniunii Europene și SEE.

¹ Articolul 30 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, sesizare pe motiv de decizii divergente adoptate de statele membre

Care sunt concluziile CHMP?

În lumina datelor înaintate și a dezbaterilor științifice din cadrul Comitetului, CHMP consideră că RCP-urile, etichetarea și prospectele trebuie armonizate pe teritoriul Uniunii Europene.

Punctele armonizate includ:

4.1 Indicații terapeutice

- CHMP a convenit asupra indicației: *Tratamentul hipertensiunii*.
- La analizarea indicației în cazul insuficienței cardiace, CHMP a luat în considerare sesizările anterioare cu privire la armonizare pentru alți inhibitori de ACE (enalapril, perindopril și lisinopril) și a convenit asupra indicației: *Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice*.
- CHMP a dezbătut, de asemenea, indicațiile în tratamentul de prevenire secundară a afecțiunilor cardiovasculare și de prevenire primară la pacienții cu risc ridicat și a avizat favorabil indicația: *Prevenirea afecțiunilor cardiovasculare: reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții cu: i) afecțiuni cardiovasculare aterotrombotice manifeste (antecedente de cardiopatie coronariană sau atacuri cerebrale sau boală vasculară periferică) sau ii) diabet cu cel puțin un factor de risc cardiovascular*.
- Pentru prevenirea secundară în urma unui IM la pacienții cu insuficiență cardiacă, CHMP a avizat favorabil indicația armonizată: *Prevenire secundară în urma unui infarct miocardic acut la pacienții care prezintă semne clinice de insuficiență cardiacă, atunci când tratamentul este inițiat >48 ore după infarctul miocardic acut*.

CHMP a observat, de asemenea, că Tritace are, în anumite țări, o indicație în privința nefroprotecției. În urma discuțiilor, CHMP a convenit să includă indicația armonizată: *Tratamentul afecțiunilor renale*

- *Nefropatie glomerulară diabetică incipientă, definită de prezența microalbuminuriei*
- *Nefropatie glomerulară diabetică manifestă, definită de macroproteinurie la pacienții cu cel puțin un factor de risc cardiovascular*
- *Nefropatie glomerulară nediabetică manifestă, definită de macroproteinurie $\geq 3\text{g/zi}$*

4.2 Doze și mod de administrare

CHMP a discutat punctele în care au existat divergențe în ceea ce privește dozele recomandate în funcție de indicație: pentru fiecare indicație, dozele sunt prezentate ca doză inițială, program de titrare, doză de întreținere și doză maximă.

4.3 Contraindicații

CHMP a avizat favorabil șase contraindicații:

- *hipersensibilitate la substanța activă, la orice excipienți sau la orice alți inhibitori de ACE (enzimă de conversie a angiotensinei) (a se vedea secțiunea 6.1)*
- *antecedente de angioedem (ereditar, idiopatic sau datorat angioedemelor anterioare cu inhibitori de ACE sau ARAII (antagoniști ai receptorilor de angiotensină II))*
- *tratamente extracorporale care au dus la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (a se vedea secțiunea 4.5)*
- *stenoză bilaterală semnificativă a arterei renale sau stenoză a arterei renale la un singur rinichi funcțional*
- *al doilea și al treilea trimestru de sarcină (a se vedea secțiunile 4.4 și 4.6)*
- *este interzisă utilizarea Ramipril la pacienții cu stări hipotensive sau instabile din punct de vedere hemodinamic*.

CHMP a observat că într-unul sau mai multe RCP-uri locale existau contraindicații. CHMP a convenit asupra adăugării unei a șaptea contraindicații: *este interzisă utilizarea Ramipril la pacienții cu stări hipotensive sau instabile din punct de vedere hemodinamic*

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

CHMP a decis să includă în această secțiune formularea armonizată:

- *Sarcină: tratamentul cu inhibitorii de ACE, cum ar fi ramipril sau antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În afara cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ACE / ARAII este considerată esențială, pacienții care au planificat o sarcină trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative care au un profil stabilit de siguranță a utilizării în timpul sarcinii. La diagnosticarea sarcinii, tratamentul cu inhibitori ACE / ARAII trebuie oprit imediat și, după caz, trebuie inițiat un tratament alternativ (a se vedea secțiunile 4.3 și 4.6).*
- *Hipotensiunea și disfuncția renală în urma unui infarct miocardic acut au apărut mai frecvent în cazul ramipril decât al placebo la populația țintă din cadrul studiului AIRE. Prin urmare, CHMP a convenit asupra includerii formulării: Insuficiență cardiacă temporară sau persistentă post IM*
- *Intervenții chirurgicale: Se recomandă întreruperea tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum ar fi ramipril, dacă este posibil cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.*
- *Hiperkaliemie*
- *Neutropenie/agranulocitoză*
- *Tuse*

4.6 Sarcină și alăptare

CHMP a recomandat o contraindicație doar pentru trimestrul al doilea și al treilea de sarcină. Aceasta este în conformitate cu recomandarea grupului de lucru al CHMP pentru farmacovigilență cu privire la utilizarea inhibitorilor de ACE în timpul sarcinii.

Comisia Europeană a emis o decizie la 6 martie 2009.

Raportor:	Dr. Ian Hudson (Regatul Unit)
Coraportor:	Prof. János Borvendég (Ungaria)
Data inițierii sesizării:	24 ianuarie 2008
Răspunsurile societății trimise la:	28 aprilie 2008, 24 octombrie 2008
Data avizului:	18 decembrie 2008