

London, 18. marca 2009
Sklic dok. EMEA/202977/2009

**Vprašanja in odgovori v zvezi z napotitvijo za
zdravilo Tritace tablete in trde kapsule, ki vsebujejo
1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ali 10 mg ramiprila**

Evropska agencija za zdravila (EMA) je zaključila pregled zdravila Tritace. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri tej agenciji je zaključil, da je treba v Evropski uniji (EU) in Evropskem gospodarskem prostoru (EGP) uskladiti podatke o predpisovanju zdravila Tritace. Pregled je bil izveden v skladu z napotitvenim postopkom iz člena 30¹.

Kaj je zdravilo Tritace?

Zdravilo Tritace se uporablja za zdravljenje hipertenzije in simptomatskega srčnega popuščanja. Zdravilo Tritace se uporablja tudi za preprečevanje kardiovaskularnih bolezni pri bolnikih s tveganjem zanje (kot so bolniki, ki že imajo bolezen koronarnih arterij) in preprečiti nadaljnje srčne napade (akutni miokardni infarkt [MI]) pri bolnikih, ki so že doživeli srčni napad. Zdravilna učinkovina zdravila Tritace, ramipril, je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE). Zaviralci angiotenzinske konvertaze znižajo raven tvorjenja angiotenzina II, močnega vazokonstriktorja (snovi, ki oži krvne žile). Ko se raven tvorjenja angiotenzina II zniža, se krvne žile sprostijo in razširijo. Zaradi tega srce lažje črpa kri, pretok krvi pa se poveča, ker se poveča količina krvi, ki se prečrpa skozi večje žile.

Zdravilo Tritace je v EU odobreno od leta 1989, najprej je bilo odobreno v Franciji, nato pa še v naslednjih državah: Avstrija, Belgija, Bolgarija, Ciper, Češka republika, Danska, Estonija, Finska, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Latvija, Litva, Luksemburg, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska in Združeno kraljestvo.

Zdravilo Tritace je lahko v EU in EGP na voljo tudi pod naslednjimi imeni: 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 in Pramace. Družba, ki zdravilo trži, je Sanofi-aventis.

Zakaj je bilo zdravilo Tritace ponovno pregledano?

Zdravilo Tritace je odobreno v Evropski uniji (EU) z nacionalnimi postopki. To je privedlo do razhajanj med državami članicami glede načina uporabe zdravila, kar je razvidno iz razlik med povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo v državah, v katerih je zdravilo na trgu. Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila v humani medicini (CMD(h)) je ugotovila, da je za zdravilo Tritace potrebno usklajevanje.

Da bi Evropska komisija uskladila dovoljenja za promet z zdravilom Tritace v EU in EGP, je dne 3. januarja 2008 zadevo napotila na Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

¹ Člen 30 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, o napotitvi na podlagi razhajajočih se odločitev, ki so jih sprejele države članice.

Kakšni so zaključki CHMP?

Ob upoštevanju predloženih podatkov in znanstvene razprave je CHMP menil, da je treba povzetke glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo uskladiti v vsej EU.

Področja, ki jih je treba uskladiti, so:

4.1 Terapevtske indikacije

- CHMP se je strinjal z indikacijo: *zdravljenje hipertenzije*.
- Pri upoštevanju indikacije za srčno popuščanje je CHMP upošteval prejšnje napotitvene postopke za usklajevanja za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (enalapril, perindopril and lizinopril) ter se strinjal z indikacijo: *zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja*.
- CHMP je razpravljal tudi o indikacijah za zdravljenje kardiovaskularnih bolezni pri sekundarnem in primarnem preprečevanju pri bolnikih z visokim tveganjem ter odobril usklajeno indikacijo: *preprečevanje kardiovaskularnih bolezni: zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi kardiovaskularnih bolezni pri bolnikih: i) z izraženo srčno-žilno boleznijo zaradi arterijske tromboze (anamneza koronarne srčne bolezni, infarkta ali periferne vaskularne bolezni) ali, ii) s sladkorno boleznijo ob prisotnosti vsaj enega dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni*.
- Za sekundarno preprečevanje po miokardnem infarktu pri bolnikih s srčnim popuščanjem je CHMP odobril usklajeno indikacijo: *sekundarno preprečevanje po akutnem miokardnem infarktu: zmanjšanje umrljivosti zaradi akutne faze miokardnega infarkta pri bolnikih s kliničnimi znaki srčnega popuščanja, če se začne >48 ur po akutnem miokardnem infarktu*.

CHMP je prav tako ugotovil, da je bilo zdravilo Tritace v nekaterih državah indicirano za zaščito ledvic. Po razpravi se je CHMP strinjal o vključitvi v usklajene indikacije: *zdravljenje bolezni ledvic*.

- *začetna glomerularna diabetična nefropatija, kot jo opredeljuje prisotnost mikroalbuminurije;*
- *izražena glomerularna diabetična nefropatija, kot jo opredeljuje makroproteinurija pri bolnikih, ki imajo vsaj en dejavnik za tveganje srčno-žilnih bolezni;*
- *izražena glomerularna nediabetična nefropatija, kot jo opredeljuje makroproteinurija ≥ 3 g/dan.*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

CHMP je razpravljal o področjih, na katerih je prišlo do nesoglasij pri priporočilih glede odmerka za posamezno indikacijo: za vsako indikacijo je odmerjanje predstavljeno kot začetni odmerek, urnik titracije, vzdrževalni odmerek in največji odmerek.

4.3 Kontraindikacije

CHMP je odobril šest kontraindikacij:

- *preobčutljivost na zdravilno učinkovino, na katero koli od pomožnih snovi ali druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) (glejte poglavje 6.1);*
- *anamneza angioedema (dednega, idiopatičnega ali zaradi predhodnega angioedema z zaviralci ACE ali agonisti AIIIRA (antagonisti receptorjev za angiotenzin II);*
- *zunajtelesna zdravljenja, pri katerih pride do stika krvi z negativno naelektrenimi površinami (glejte poglavje 4.5);*
- *znatna obojestranska stenoza renalne arterije ali stenoza renalne arterije pri eni sami delujoči ledvici;*
- *2. in 3. tromesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);*
- *ramipril se ne sme uporabljati pri bolnikih s hipotenzijsko ali hemodinamično nestabilnimi stanji.*

CHMP je ugotovil, da so v enem ali več lokalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila prisotne kontraindikacije. Odbor CHMP se je strinjal z vključitvijo sedme kontraindikacije: *ramipril se ne sme uporabljati pri bolnikih s hipotenzijsko ali hemodinamično nestabilnimi stanji*.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

CHMP se je odločil v to poglavje vključiti sledeče usklajeno besedilo:

- *Nosečnost: zaviralcev angiotenzinske konvertaze, kot so ramipril ali antagonisti receptorjev za angiotenzin II, se ne sme vbrizgati med nosečnostjo. Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze ali antagonisti receptorjev za angiotenzin II ni življenjskega pomena, morajo bolnice, ki načrtujejo zanositev, začeti jemati alternativna zdravila proti hipertenziji, ki imajo ugotovljen varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Če pride do diagnoze nosečnosti, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti receptorjev za angiotenzin II in, če je primerno, začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).*
- *Hipotenzija in ledvična disfunkcija po akutnem miokardnem infarktu se pojavi pogosteje pri uporabi ramiprila kot placeba pri ciljni populaciji v študiji AIRE. Zaradi tega se je odbor CHMP strinjal z naslednjim besedilom: prehodno ali vztrajno srčno popuščanje po miokardnem infarktu*
- *Kirurgija: priporoča se, da se zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot je ramipril, prekine en dan pred kirurškim posegom, če je mogoče.*
- *Hiperkaliemija*
- *Nevtropenija/agranulocitoza*
- *Kašelj*

4.6 Nosečnost in dojenje

CHMP je priporočil kontraindikacijo samo za drugo in tretje tromesečje nosečnosti. To je skladno s priporočilom delovne skupine za farmakovigilanco odbora CHMP v povezavi z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze med nosečnostjo.

Evropska komisija je odločbo izdala dne 6. marca 2009.

Poročevalec:	Dr. Ian Hudson (UK)
Soporočevalec:	Prof. János Borvendég (HU)
Datum začetka napotitvenega postopka:	24. januar 2008
Odgovori družbe, poslani dne:	28. april 2008, 24. oktober 2008
Datum izdaje mnenja:	18. december 2008