

Лондон, 18 март 2009 г.
Документ за справка EMEA/202983/2009

**Въпроси и отговори относно процедурата по сезиране за
Tritazide таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) завършва преразглеждането на Tritazide. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на агенцията заключава, че е необходимо хармонизиране на информацията за предписване на Tritazide в Европейския съюз и Европейското икономическо пространство (ЕИП). Преразглеждането е извършено в рамките на процедура по сезиране по „член 30“¹.

Какво представлява Tritazide?

Tritazide съдържа две активни вещества, рамиприл и хидрохлоротиазид. Рамиприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). АСЕ инхибиторите намаляват производството на ангиотензин II, мощен вазоконстриктор (вещество, което свива кръвоносните съдове). Когато производството на ангиотензин II е намалено, кръвоносните съдове се отпускат и разширяват. Това позволява на сърцето да изпомпва по-лесно кръв, а кръвотокът се увеличава поради по-голямото количество изпомпана кръв в и през по-широките кръвоносни съдове. Хидрохлоротиазид е диуретик. Той действа чрез увеличаване отделянето на урина, като намалява количеството течности в кръвта и понижава кръвното налягане. Tritazide се прилага при лечението на хипертония и е показан при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано само с рамиприл или само с хидрохлоротиазид.

Tritazide е одобрен в ЕС от 1993 г., първо в Германия и след това в следните страни: Австрия, Белгия, България, Кипър, Чешка република, Дания, Естония, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Ирландия, Италия, Люксембург, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения и Швеция.

Tritazide се намира на пазара в ЕС и ЕИП под други търговски имена: Tritace Plus, Triatec Plus, Triatec Comp, Tritace Comp, Tritace Comb, Triatec Composto, Triatec Composto Forte, Cardace Comp, Cardace Plus, Cotriatec, Delix Plus, Ramilich Comp, Tritace HCT, Triatec HCT, Ramipril e Idrocloritiазиде, Ramicor D, and Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark.. Компанията, която разпространява Tritazide, е Sanofi-aventis.

Защо е преразгледан Tritazide?

Tritazide е одобрен в Европейския съюз (ЕС) чрез национални процедури. Това води до различия между държавите-членки относно начина, по който може да се прилага лекарството, както е видно от разликите, наблюдавани в кратките характеристики на продукта (КХП), означенията върху опаковката и листовката в страните, където продуктът се продава. Tritazide

¹ Член 30 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, сезиране въз основа на различни решения, приети от държавите-членки¹.

се определя като продукт, имащ нужда от хармонизация от Координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура –продукти за хуманна употреба (CMD(h)).

На 18 януари 2008 година Европейската комисия сезира Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) за случая, за да хармонизира разрешенията за употреба за Tritazide в ЕС и ЕИП.

Какви са заключенията на CHMP?

С оглед на предоставените данни и научното обсъждане в рамките на Комитета, CHMP е на мнение, че КХП, означенията върху опаковката и листовката трябва да бъдат хармонизирани в рамките на ЕС.

Хармонизираните области включват:

4.1 Терапевтични показания

CHMP отбелязва несъответствия в текста за показания в страните, с употребата на термини като „есенциална хипертония“, „артериална хипертония“ и „есенциална артериална хипертония“. CHMP подчертава факта, че показанието трябва да бъде хипертония и като допълнителна терапия, когато всяка монотерапия е неуспешна.

Комбинацията рамиприл 2,5 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg води до по-голямо понижение на кръвното налягане от лечението с индивидуални компоненти, а комбинацията от 5 mg/25 mg дава по-добър терапевтичен ефект от удвояване на дозата рамиприл до 10 mg.

Като се има предвид, че няма значителни причини за безпокойство относно безопасността, ефикасността и клиничните нежелани реакции на комбинацията рамиприл/хидрохлоротиазид при пациенти, които не отговарят на самостоятелна терапия с хидрохлоротиазид и рамиприл, CHMP приема следните два хармонизирани текста за показанията:

- *Лечение на хипертония*
- *Комбинацията с фиксирани дози е показана при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано само с рамиприл или само с хидрохлоротиазид.*

4.2 Дозировка и начин на приложение

CHMP обсъжда областите, където има отклонения, идентифицирани в препоръките за дозировката. В повечето случаи първоначалната препоръчителна доза е една и съща, но има разлики с оглед на последващото титриране (както в честотата на увеличаване, така и при максималната дневна доза). CHMP също така отбелязва, че има ограничени данни от изпитванията относно стъпките на титриране на комбинацията. CHMP приема хармонизирания текст:

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента (вж т. 4.4) и контрола на кръвното налягане. Прилагането на фиксирана комбинация от рамиприл и хидрохлоротиазид обикновено се препоръчва след титриране на дозата, с един от индивидуалните компоненти.

Прилагането на Tritazide и сродните имена трябва да започва от най-ниската налична доза. Ако е необходимо, дозата може да се увеличава прогресивно, за да се достигне желаното кръвно налягане; максимално разрешените дози са 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

4.3 Противопоказания

По-голямата част от противопоказанията са свързани с приложението на рамиприл като компонент на Tritazide. Те са разширени с противопоказанията за хидрохлоротиазид. CHMP отбелязва, че някои от противопоказанията в местните КХП (като остра хипертония или първичен алдостеронизъм) всъщност не са показания.

CHMP приема следния хармонизиран текст:

- *Свърхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества или някои други ACE (ангиотензин - конвертиращ ензим) инхибитори (вж. т. 6.1)*
- *Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или поради предишен ангиоедем, свързан с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти)*
- *Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръв с отрицателно заредени повърхности (вж. т. 4.5)*
- *Значителна двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек.*
- *Второ и трето тримесечие на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6)*
- *Кърмене (вж. т. 4.6)*
- *Тежко нарушение на бъбречната функция с креатининов клирънс под 30ml/мин при пациенти, които не са на хемодиализа.*
- *Клинично значими електролитни нарушения, които могат да се влошат след лечение с TRITAZIDE (вж. т. 4.4)*
- *Тежко нарушение на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия.*

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

CHMP включва в този раздел предупреждението за първичен хипералдостеронизъм, и поради това приема следния хармонизиран текст: *Комбинацията рамиприл+хидрохлоротиазид не представлява избор на лечение при първичен хипералдостеронизъм. Ако рамиприл + хидрохлоротиазид се прилага при пациенти с първичен хипералдостеронизъм, тогава се изисква внимателен контрол на плазмените нива на калий.*

CHMP включва също така нови предупреждения за: бременност, операция, електролитни нарушения и кашлица.

4.5 Взаимодействия

CHMP одобрява настоящия списък с продукти, които взаимодействат или могат да взаимодействат с Tritazide, включително допълнителен текст, подчертаващ литиевата токсичност.

4.6 Бременност и кърмене

CHMP препоръчва противопоказание само за второто и третото тримесечие от бременността. Това е в съответствие с препоръката на работната група по фармакологична бдителност към CHMP за приложението на ACE инхибитори по време на бременност.

Европейската комисия публикува решение на 6 март 2009 г.

Докладчик:	Д-р Ian Hudson (UK)
Съдокладчик:	Проф. János Borvendég (HU)
Начална дата на сезиране:	24 януари 2008 г.
Отговори на компанията, предоставени на:	28 април 2008 г., 24 октомври 2008 г.
Дата на становището:	18 декември 2008 г.