

Londýn 18.března 2009
Dok. č. EMEA/202984/2009

**Otázky a odpovědi týkající se posuzovacího řízení pro
přípravek Tritazide tablety obsahující ramipril a hydrochlorothiazid
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přezkum přípravku Tritazide. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že je v rámci Evropské unie (EU) a Evropského hospodářského prostoru (EHP) potřebné sjednotit informace o předepisování přípravku Tritazide.

Přezkoumání bylo provedeno jako posuzovací řízení podle článku 30¹.

Co je Tritazide?

Tritazide obsahuje dvě léčivé látky, ramipril a hydrochlorothiazid. Ramipril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Inhibitory ACE snižují tvorbu angiotenzinu II, silného vazokonstriktoru (látky, která zužuje krevní cévy). Když se tvorba angiotenzinu II sníží, krevní cévy se uvolní a rozšíří. Díky tomu pumpuje srdce krev mnohem snadněji, a protože krev je pumpována do větších cest a skrze ně, průtok krve se zvyšuje. Hydrochlorothiazid (HCTZ) je diuretikum. Působí tak, že zvyšuje vylučování moči, zmenšuje množství tekutiny v krvi a snižuje krevní tlak. Přípravek Tritazide je používán k léčbě hypertenze a je indikován u pacientů, u kterých se krevní tlak dostatečně neupraví po podání samotného ramiprilu nebo hydrochlorothiazidu.

Přípravek Tritazide je registrován v EU od roku 1993. Nejprve byl zaregistrován v Německu a poté v těchto státech: Rakousko, Belgie, Bulharsko, Kypr, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Francie, Německo, Řecko, Maďarsko, Irsko, Itálie, Lucembursko, Nizozemsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko a Švédsko.

Přípravek Tritazide může být v EU a v EHP k dispozici také pod jinými názvy: 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 Idrocloritiazide, Ramicor D, Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. Přípravek Tritazide prodává společnost Sanofi-aventis.

Proč byl přípravek Tritazide přezkoumáván?

Přípravek Tritazide je v Evropské unii (EU) registrován na základě vnitrostátních postupů. Tato skutečnost vedla k odlišnostem mezi členskými státy, pokud jde o způsob jeho použití, což se projevilo rozdíly v jednotlivých souhrnech údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích ve státech, kde je tento přípravek na trhu. Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky rozhodla, že přípravek Tritazide má projít procesem sjednocování.

¹ Článek 30 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, předložení záležitosti k posouzení na základě přijetí rozdílných rozhodnutí členskými státy.

Dne 18. ledna 2008 předložila Evropská komise záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) za účelem sjednocení rozhodnutí o registraci pro přípravek Tritazide v EU a EHP.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Na základě předložených údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k názoru, že v rámci EU by mělo být sjednoceno znění souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací.

Byly sjednoceny tyto oblasti:

4.1 Terapeutické indikace

Výbor CHMP zaznamenal nesrovnalosti ve znění indikací mezi státy, pokud jde o používané termíny „esenciální hypertenze“, „arteriální hypertenze“ a „arteriální esenciální hypertenze“. Výbor CHMP zdůraznil skutečnost, že přípravek by měl být indikován pro hypertenzi a přídatnou léčbu v případě, kdy jednotlivé monoterapie selhaly.

Kombinace ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg snížila v porovnání s léčbou jednotlivými složkami přípravku krevní tlak významněji a kombinace dávek 5 mg/25 mg měla vyšší léčebný účinek než zdvojení dávky ramiprilu na 10 mg.

Výbor CHMP přijal na základě zhodnocení skutečnosti, že nebyly zaznamenány žádné větší obavy týkající se bezpečnosti, účinnosti a klinických nežádoucích účinků kombinace ramiprilu/HCTZ podávané pacientům, kteří nereagovali na léčbu samotným HCTZ ani samotným ramipilem, dvě následující sjednocená znění indikací přípravku:

- *Léčba hypertenze*
- *Tato fixní kombinace dávek léčivých přípravků je indikována u pacientů, u kterých se krevní tlak dostatečně neupraví po podání ramiprilu nebo hydrochlorothiazidu v monoterapii.*

4.2 Dávkování a způsob podání

Výbor CHMP projednal oblasti, kde byl zjištěn nesoulad v doporučeném dávkování. Ve většině případů byla počáteční doporučená dávka přípravku shodná, ale vzhledem k následné titraci vznikly v dávkování rozdíly (ve frekvenci zvyšování dávky i maximální denní dávce). Výbor CHMP rovněž konstatoval, že existují omezené údaje ze studií, pokud jde o postup titrace pro tuto kombinaci. Výbor CHMP přijal sjednocené znění:

Dávka by měla být stanovena individuálně podle profilu pacienta (viz oddíl 4.4) a podle kontroly jeho krevního tlaku. Podávání fixní kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu se obvykle doporučuje až po titraci dávky s použitím jedné ze složek přípravku.

Podávání přípravku Tritazide a přípravků souvisejících názvů by mělo být zahájeno nejnižší možnou dávkou. Pokud je to nezbytné, lze za účelem dosažení cílové hodnoty krevního tlaku dávku přípravku postupně zvyšovat; maximální přípustná dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu denně.

4.3 Kontraindikace

Většina kontraindikací souvisí s používáním ramiprilu jako složky přípravku Tritazide.

Kontraindikace jsou rozšířeny o kontraindikace hydrochlorothiazidu. Výbor CHMP konstatoval, že některé z kontraindikací v místních souhrnech údajů o přípravku (jako je hypertenze nebo primární aldosteronismus) nebyly ve skutečnosti indikace.

Výbor CHMP přijal toto sjednocené znění:

- *Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo kterékoli jiné inhibitory ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu) (viz oddíl 6.1)*
- *Angioedém v anamnéze (vrozený, idiopatický nebo v důsledku předchozího angioedému způsobeného inhibitory ACE nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIIRA))*
- *Mimotělní léčebné metody, které vedou ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz oddíl 4.5)*

- Významné oboustranné zúžení ledvinné tepny nebo zúžení ledvinné tepny jediné funkční ledviny
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz oddíly 4.4 a 4.6)
- Kojení (viz oddíl 4.6)
- Závažné poškození funkce ledvin s hodnotou clearance kreatininu pod 30 ml/min u nedialyzovaných pacientů
- Klinicky významná elektrolytová nerovnováha,, kterou může léčba přípravkem TRITAZIDE zhoršit (viz oddíl 4.4)
- Závažné poškození funkce jater, jaterní encefalopatie

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Výbor CHMP zahrnul do této části upozornění týkající se primárního hyperaldosteronismu, a proto přijal toto sjednocené znění: *Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu není léčbou volenou u pacientů s primárním hyperaldosteronismem. Jestliže je kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu podávána pacientům, kteří trpí primárním hyperaldosteronismem, je nutné pečlivě sledovat plazmatické hladiny draslíku.*

Výbor CHMP zahrnul rovněž nová upozornění týkající se: těhotenství, chirurgických zákroků, elektrolytové nerovnováhy a kašle.

4.5 Interakce

Výbor CHMP schválil aktuální seznam přípravků, které se vzájemně ovlivňují nebo se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Tritazide, včetně dodatečného textu zdůrazňujícího toxicitu lithia.

4.6 Těhotenství a kojení

Výbor CHMP doporučil kontraindikaci přípravku pouze pro druhý a třetí trimestr těhotenství, což je v souladu s doporučením pracovní skupiny pro farmakovigilanci výboru CHMP ohledně používání inhibitorů ACE v těhotenství.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí dne 6. března 2009.

Zpravodaj:	Dr. Ian Hudson (UK)
Spoluzpravodaj:	Prof. János Borvendég (HU)
Datum zahájení posuzovacího řízení:	24. ledna 2008
Datum poskytnutí odpovědí společností:	28. dubna 2008, 24. října 2008
Datum vydání stanoviska:	18.prosince 2008