

Λονδίνο, 18 Μαρτίου 2009
Αρ. πρωτ. EMEA/202987/2009

**Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την παραπομπή για το
Tritazide δισκία που περιέχουν ραμιπρίλη και υδροχλωροθειαζίδη
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκλήρωσε την επανεξέταση του Tritazide. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη εναρμόνισης των πληροφοριών συνταγογράφησης του Tritazide στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ).

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 30¹.

Τι είναι το Tritazide;

Το Tritazide περιέχει δύο δραστικές ουσίες, τη ραμιπρίλη και την υδροχλωροθειαζίδη. Η ραμιπρίλη είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Οι αναστολείς ΜΕΑ μειώνουν την παραγωγή αγγειοτασίνης ΙΙ, ενός ισχυρού αγγειοσυσταλτικού (ουσία που προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων). Όταν μειώνεται η παραγωγή αγγειοτασίνης ΙΙ, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και διευρύνονται, γεγονός που επιτρέπει στην καρδιά να αντλεί αίμα ευκολότερα, αυξάνοντας τη ροή αίματος αφού αντλείται περισσότερο αίμα μέσω μεγαλύτερων διόδων. Η υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) είναι διουρητικό το οποίο αυξάνει την αποβολή των ούρων, μειώνει την ποσότητα υγρού στο αίμα και την πίεση του αίματος. Το Tritazide χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης και ενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με ραμιπρίλη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επιφέρει επαρκή έλεγχο της πίεσης του αίματος.

Το Tritazide έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ το 1993, αρχικά στη Γερμανία και στη συνέχεια στις ακόλουθες χώρες: Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Εσθονία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λουξεμβούργο, Κάτω Χώρες, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία και Σουηδία.

Το Tritazide διατίθεται στην ΕΕ και στον ΕΟΧ υπό διάφορες εμπορικές ονομασίες: 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 και Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. Η παρασκευάστρια εταιρεία του Tritazide είναι η Sanofi-aventis.

Για ποιους λόγους επανεξετάστηκε το Tritazide;

Το Tritazide έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) μέσω εθνικών διαδικασιών, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αποκλίσεων μεταξύ των κρατών μελών όσον αφορά τον τρόπο χρήσης του φαρμάκου, όπως διαπιστώνεται στις διαφορές που παρατηρούνται στις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης

¹ Άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε, για τη διαδικασία παραπομπής λόγω αποκλινουσών αποφάσεων που λήφθηκαν από τα κράτη μέλη.

στις χώρες στις οποίες διατίθεται το προϊόν. Η ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) χαρακτήρισε το Tritazide ως προϊόν για το οποίο απαιτείται εναρμόνιση. Στις 18 Ιανουαρίου 2008, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρέπεμψε το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) με σκοπό την εναρμόνιση των αδειών κυκλοφορίας του Tritazide στην ΕΕ και στον ΕΟΧ.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, διατύπωσε τη γνώμη ότι οι ΠΧΠ, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης πρέπει να εναρμονιστούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Τα σημεία που πρέπει να εναρμονιστούν είναι:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η CHMP επεσήμανε ανακολουθίες στη διατύπωση της ένδειξης μεταξύ των κρατών μελών, χρησιμοποιώντας όρους όπως «ιδιοπαθής υπέρταση», «αρτηριακή υπέρταση» και «αρτηριακή ιδιοπαθής υπέρταση». Η CHMP τόνισε το γεγονός ότι η ένδειξη πρέπει να είναι η υπέρταση και η χρήση του φαρμάκου ως πρόσθετη θεραπεία, όταν η χορήγηση μονοθεραπείας δεν είναι αποτελεσματική.

Ο συνδυασμός ραμιπρίλης 2,5 mg/ υδροχλωροθειαζίδης 12,5 mg είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της πίεσης του αίματος απ' ό,τι η θεραπεία με μεμονωμένα συστατικά και ο συνδυασμός 5 mg/25 mg είχε καλύτερη θεραπευτική επίδραση από τον διπλασιασμό της δόσης της ραμιπρίλης σε 10 mg.

Λαμβανομένης υπόψη της μη κατάδειξης σημαντικών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα του συνδυασμού ραμιπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς μη αποκρινόμενους σε μονοθεραπείες υδροχλωροθειαζίδης και ραμιπρίλης, η CHMP ενέκρινε τις ακόλουθες δύο εναρμονισμένες διατυπώσεις για τις ενδείξεις:

- *Θεραπεία της υπέρτασης*
- *Ο παρών συνδυασμός σταθερής δόσης ενδείκνυται για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με ραμιπρίλη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επιφέρει επαρκή έλεγχο της πίεσης του αίματος.*

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η CHMP συζήτησε τους τομείς στους οποίους παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στη συνιστώμενη δοσολογία. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αρχική συνιστώμενη δόση ήταν η ίδια, αλλά υπήρχαν διαφορές σε ό,τι αφορά την επακόλουθη τιτλοποίηση (τόσο σε ό,τι αφορά τη συχνότητα αύξησης όσο και τη μέγιστη ημερήσια δόση). Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι τα δεδομένα των δοκιμών σχετικά με τα στάδια τιτλοποίησης του συνδυασμού ήταν περιορισμένα. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση:

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4) και τον έλεγχο της πίεσης του αίματος. Η χορήγηση του σταθερού συνδυασμού ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης συνιστάται συνήθως μετά από τιτλοποίηση της δόσης με ένα από τα επιμέρους συστατικά.

Το Tritazide και οι συναφείς ονομασίες πρέπει αρχικά να χορηγούνται στη μικρότερη διαθέσιμη δόση. Εφόσον κριθεί αναγκαίο, η δόση μπορεί σταδιακά να αυξάνεται έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή πίεση του αίματος. Η μέγιστη ημερήσια επιτρεπόμενη δόση είναι 10 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

4.3 Αντενδείξεις

Οι αντενδείξεις αφορούν στην πλειοψηφία τους τη χρήση της ραμιπρίλης ως συστατικό του Tritazide και συμπληρώνονται με τις αντενδείξεις της υδροχλωροθειαζίδης. Η CHMP επεσήμανε ότι ορισμένες

από τις αντενδείξεις στις κατά τόπους ΠΧΠ (όπως η οξεία υπέρταση ή ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός) στην πραγματικότητα ήταν μη ενδείξεις.

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση:

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε άλλον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) (βλ. παράγραφο 6.1)
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος (κληρονομικού, ιδιοπαθούς ή οφειλόμενου σε προηγούμενο αγγειοοίδημα με αναστολείς ACE ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II (ΑΙΡΑ))
- Εξωσωματικές θεραπείες οι οποίες συνεπάγονται επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφίπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή στένωση νεφρικών αρτηριών σε περιπτώσεις που λειτουργεί μόνο ένας νεφρός
- 2ο και 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.
- Κλινικά συναφείς ηλεκτρολυτικές διαταραχές οι οποίες ενδέχεται να επιδεινωθούν μετά από θεραπεία με TRITAZIDE (βλ. παράγραφο 4.4)
- Σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας, ηπατική εγκεφαλοπάθεια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η CHMP συμπεριέλαβε στο παρόν τμήμα την προειδοποίηση για πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και, κατά συνέπεια, ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση: *Ο συνδυασμός ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Εάν ο συνδυασμός ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης χρησιμοποιείται σε ασθενή με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, τότε απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.* Η CHMP συμπεριέλαβε επίσης νέες προειδοποιήσεις που αφορούν την εγκυμοσύνη, τις χειρουργικές επεμβάσεις, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και τον βήχα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις

Η CHMP ενέκρινε τον υφιστάμενο κατάλογο των προϊόντων που αλληλεπιδρούν ή ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το Tritazide, περιλαμβανομένου του πρόσθετου κειμένου που τονίζει ιδιαίτερα την τοξικότητα του λιθίου.

4.6 Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Η CHMP εισηγήθηκε την αντένδειξη μόνο για το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, εισηγήση που εναρμονίζεται με τις συστάσεις της ομάδας εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση της CHMP σχετικά με τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 6 Μαρτίου 2009.

Εισηγητής:	Δρ. Ian Hudson (Ηνωμένο Βασίλειο)
Συνεισηγητής:	Καθ. János Borvendég (Ουγγαρία)
Ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας παραπομπής:	24 Ιανουαρίου 2008
Ημερομηνίας υποβολής απαντήσεων της εταιρείας:	28 Απριλίου 2008, 24 Οκτωβρίου 2008
Ημερομηνία έκδοσης γνώμης:	18 Δεκεμβρίου 2008