

London, 18. märts 2009
Viide: EMEA/202989/2009

**Teave esildismenetluse kohta, mis käsitles ravimit
Tritazide (tabletid, ramipriil ja hüdrokloortiasiid
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg)**

Euroopa Raviamet on lõpetanud ravimi Tritazide kohta tehtud taotluse läbivaatamise. Inimravimite komitee otsustas, et Euroopa Liidus ja Euroopa Majanduspiirkonnas on vaja ühtlustada Tritazide määramisega seotud teave.

Taotlus vaadati läbi artikli 30 kohase esildismenetluse¹ korras.

Mis on Tritazide?

Tritazide sisaldab kaht toimeainet: ramipriili ja hüdrokloortiasiidi. Ramipriil on angiotensiinkonvertaasi (ACE) inhibiitor. ACE-inhibiitorid vähendavad tugevatoimelise vasokonstriktori (veresooni ahendav aine) angiotensiin II teket organismis, mille tulemusel veresooned lõõgastuvad ja laienevad. See võimaldab efektiivsemat südametegevust (vere pumpamist soontes). Vere voolukogus soontes suureneb, sest läbi laienenud veresoonte pumbatakse rohkem verd. Hüdrokloortiasiid on diureetikum. Aine suurendab uriinieritust, vähendades vedeliku hulka veres ja langetades vererõhku. Tritazidet kasutatakse hüpertensiooni (kõrge vererõhu) raviks ja see on näidustatud patsientidele, kellel kas ainult ramipriili või hüdrokloortiasiidiga ei saavutata küllaldast vererõhu langust.

Tritazide on Euroopa Liidus olnud heaks kiidetud alates 1993. aastast, kõigepealt Saksamaal ja seejärel järgmistes riikides: Austria, Belgia, Bulgaaria, Küpros, Tšehhi Vabariik, Taani, Eesti, Soome, Prantsusmaa, Saksamaa, Kreeka, Ungari, Iirimaa, Itaalia, Luksemburg, Madalmaad, Poola, Portugal, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia ja Rootsi.

Tritazidet võidakse Euroopa Ühenduses ja Euroopa Majanduspiirkonnas turustada ka teiste nimetuste all: 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 Idrocloritiaside, Ramicor D, and Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. Tritazidet turustab ettevõtte Sanofi-aventis.

Miks Tritazide uuesti läbi vaadati?

Tritazide on Euroopa Liidus heaks kiidetud riiklike menetluste kaudu. Sel põhjusel ravimi kasutamiskiisid eri liikmesriikides ei ühti: riikides, kus ravim on müügil, on ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendimärgistus ja pakendi infoleht erinev. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nimetas Tritazide ühtlustamist vajavaks ravimiks. 18. jaanuaril 2008 tegi Euroopa Komisjon inimravimite komitee esildise, et ühtlustada Euroopa Liidus ja Euroopa Majanduspiirkonnas Tritazide müügiload.

¹ Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikkel 30 – esildis juhul, kui liikmesriigid on vastu võtnud erinevad otsused.

Millised on inimravimite komitee järeldused?

Esitatud andmetele ja komiteesisesele arutelule tuginedes jõudis komitee arvamusele, et ravimi omaduste kokkuvõtted, märgistused ja pakendi infolehed tuleb kogu Euroopa Liidus ühtlustada.

Ühtlustamist vajavad valdkonnad on järgmised.

4.1 Näidustused

Inimravimite komitee märkis, et eri riikide müügilubades on erinevusi näidustuse sõnastuses – kasutatud on nimetusi „essentsiaalne hüpertensioon“, „arteriaalne hüpertensioon“ ja „essentsiaalne arteriaalne hüpertensioon“. Inimravimite komitee rõhutas, et näidustus peaks olema hüpertensioon ning kahe toimeainega ravi peaks olema täiendav, kui ravi kummagi ravimi monoteraapiaga ei ole mõjunud.

Ramipriili 2,5 mg / hüdrokloortiasiidi 12,5 mg kombinatsiooniga alanes vererõhk rohkem kui üksikkomponentidega ning 5 mg / 25 mg kombinatsiooni raviefekt oli parem kui ainult ramipriili annuse kahekordistamisel 10 mg-ni.

Võttes arvesse, et ramipriili / hüdrokloortiasiidi ohutuse, efektiivsuse ja kliiniliste kõrvalnähtude olulised probleemid hüdrokloortiasiidi või ramipriili monoteraapiale mittereageerijatel puuduvad, võttis inimravimite komitee näidustuste jaoks vastu kaks ühtlustatud sõnastust:

- *Hüpertensiooni ravi*
- *Käesolev fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud patsientidele, kelle vererõhk ei allu piisavalt ravile üksnes ramipriili või üksnes hüdrokloortiasiidiga.*

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Inimravimite komitee arutas ka valdkondi, kus esines *soovitusliku annuse* erinevusi. Enamikel juhtudel oli soovitatav algannus sama, kuid erinevusi oli annuse edasises kohandamises (nii annuse suurendamise sageduse kui ka suurima ööpäevase annuse osas). Komitee märkis samuti, et uuringuandmed kõnealuse kombinatsiooni kohandamisastmete kohta on piiratud. Komitee võttis vastu järgmise ühtlustatud sõnastuse:

Annus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendiprofiilile (vt lõik 4.4) ja vererõhu reguleerimise viisile. Ramipriili ja hüdrokloortiasiidi fikseeritud kombinatsiooni on tavaliselt soovitatav manustada pärast kombinatsiooni ühe üksikkomponendi annuse kohandamist.

Tritazide ja sarnaste nimetuste manustamist tuleb alustada väikseimast olemasolevast annusest.

Vajaduse korral võib annust järk-järgult suurendada, et saavutada vererõhu sihtväärtus; suurim lubatud annus on 10 mg ramipriili ja 25 mg hüdrokloortiasiidi ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

Enamik vastunäidustusi on seotud ramipriili kui Tritazide komponendiga, millele lisanduvad hüdrokloortiasiidi vastunäidustused. Inimravimite komitee märkis, et mõni riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes loetletud vastunäidustus (näiteks äge hüpertensioon või primaarne aldosteronism) ei ole tegelikult vastunäidustused.

Komitee võttis vastu järgmise ühtlustatud sõnastuse:

- *Ülitundlikkus toimeaine või ravimi mis tahes abiaine või mis tahes muu ACE-inhibiitori suhtes (vt lõik 6.1).*
- *Anamneesis angioödeem (pärilik, idiopaatiline, ACE-inhibiitorite või angiotensiini II restseptori antagonistide (AIIRA) põhjustatud varasem angioödeem).*
- *Ekstrakorparaalne ravi, mille tõttu puutub veri kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).*
- *Oluline kahepoolne või ainsa funktsioneeriva neeru neeruarteristenoos.*
- *Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).*
- *Imetamine (vt lõik 4.6).*
- *Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) dialüüsravi mittesaavatel patsientidel.*

- *Kliiniliselt olulised elektrolüüdihäired, mis võivad Tritazide-ravi järel süveneda (vt lõik 4.4).*
- *Raske maksapuudulikkus, hepaatiline entsefalopaatia.*

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Inimravimite komitee lisas sellesse lõiku hoiatuse primaarse hüperaldosteronismi kohta ja võttis seetõttu vastu järgmise ühtlustatud sõnastuse: *Ramipriili ja hüdrokloortiasiidi kombinatsioon ei ole valikravimiks primaarse hüperaldosteronismi korral. Kui primaarse hüperaldosteronismiga patsiendil kasutatakse ramipriili ja hüdrokloortiasiidi kombinatsiooni, on vaja hoolikalt jälgida plasma kaaliumisisaldust.*

Komitee lisas ka uued hoiatused raseduse, operatsioonide, elektrolüüdihäirete ja köha kohta.

4.5 Koostoimed

Inimravimite komitee kinnitas ravimite loetelu, millel on või võib olla Tritazidega koostoimeid, sealhulgas lisateksti, mis rõhutab liitiumi toksilisust.

4.6 Rasedus ja imetamine

Inimravimite komitee soovitas vastunäidustusena lisada vaid raseduse teise ja kolmanda trimestri. See on kooskõlas inimravimite komitee ravimiohutuse järelevalve töörühma soovitustega ACE-inhibiitorite kasutamise kohta raseduse ajal.

Euroopa Komisjon tegi otsuse 6. märtsil 2009.

Ettekandja:	dr Ian Hudson (Ühendkuningriik)
Kaasettekandja:	prof János Borvendég (Ungari)
Esildismenetluse alguse kuupäev:	24. jaanuar 2008
Ettevõtte vastuste kuupäev:	28. aprill 2008, 24. oktoober 2008
Arvamuse kuupäev:	18. detsember 2008