

Lontoo, 18.3.2009
Asiakirjaviite EMEA/202990/2009

**Kysymyksiä ja vastauksia lausuntomenettelystä, joka koskee
Tritazide-tabletteja, joissa on ramipriiliä ja hydroklooritiatsidia
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Euroopan lääkevirasto (EMA) on saanut Tritazide-lääkevalmisteen arvioinnin päätökseen. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että Tritaziden lääkemääräystietoja on yhdenmukaistettava Euroopan unionissa ja Euroopan talousalueella (ETA).
Arviointi tehtiin 30 artiklan mukaisena menettelyinä¹.

Mitä Tritazide on?

Tritaziden sisältämät kaksi vaikuttavaa ainetta ovat ramipriili ja hydroklooritiatsidi. Ramipriili on angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE) estäjä. ACE:n estäjät vähentävät angiotensiini II:n tuotantoa. Se on voimakas vasokonstriktori (aine, joka supistaa verisuonia). Kun angiotensiini II:n tuotanto vähenee, verisuonet rentoutuvat ja laajenevat. Tämän ansiosta sydän pumppaa verta helpommin ja verenvirtaus kasvaa, kun sydän pumppaa enemmän verta laajempiin verisuoniin. Hydroklooritiatsidi (HCTZ) on diureetti. Se toimii lisäämällä virtsaneritystä, jolloin nesteen määrä veressä vähenee ja verenpaine laskee. Tritazidea käytetään kohonneen verenpaineen hoitoon, ja sitä annetaan potilaille, joiden verenpainetta pelkkä ramipriili tai hydroklooritiatsidi ei saa riittävästi hallintaan.

Tritazide hyväksyttiin Euroopan unionissa vuonna 1993, ensin Saksassa ja sen jälkeen seuraavissa jäsenmaissa: Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Irlanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Kypros, Luxemburg, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Slovenia, Suomi, Tanska, Tšekki, Unkari ja Viro.

Tritazidea on saatavana Euroopan unionissa ja Euroopan talousalueella myös seuraavilla kauppanimillä: 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 ja Idroquark. Tritazidea myyvä yhtiö on Sanofi-aventis.

Miksi Tritazidea arvioitiin?

Tritazide on hyväksytty Euroopan unionissa kansallisissa menettelyissä. Tämän vuoksi lääkkeen käyttötavoissa on jäsenvaltiokohtaisia eroja, kuten tuotetta myyvien maiden valmisteyhteenvedoissa, myyntipäällysmarkkinöissä ja pakkausselosteissa havaituista eroavaisuuksista voidaan nähdä. Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) on määrittänyt Tritaziden lääkevalmistekseen, jonka osalta yhdenmukaistaminen on tarpeen. Euroopan komissio siirsi asian 18. tammikuuta 2008 lääkevalmistekomitealle (CHMP) Tritaziden myyntilupien yhdenmukaistamiseksi Euroopan unionissa ja Euroopan talousalueella.

¹ Direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 30 artiklan mukainen menettely jäsenvaltioiden tekemien erilaisten päätösten nojalla.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Toimitettujen tietojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteet on yhdenmukaistettava koko Euroopan unionissa.

Yhdenmukaistettavat kohdat ovat seuraavat:

4.1 Käyttöaiheet

Lääkevalmistekomitea pani merkille epäyhtenäisyyden käyttöaiheen sanamuodoissa eri maissa; käyttöaiheissa käytetään termejä ”essentiaalinen hypertensio”, ”arteriaalinen hypertensio” ja ”arteriaalinen essentiaalinen hypertensio”. Lääkevalmistekomitea korosti, että käyttöaiheen on oltava kohonnut verenpaine, kun yksi lääkevalmiste verenpaineen hoidossa ei ole tuottanut tulosta. Yhdistelmä, joka sisältää 2,5 mg ramipriiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia, laski verenpainetta enemmän kuin hoito kummallakaan yksittäisellä komponentilla. Yhdistelmä, jossa oli 5 mg ramipriiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia, sai aikaan paremman terapeuttisen vaikutuksen kuin ramipriiliannoksen kaksinkertaistaminen 10 milligrammaan.

Koska merkittäviä huolenaiheita ramipriili-hydroklooritiatsidiyhdistelmän turvallisuudesta, tehokkuudesta ja kliinisistä haittatapahtumista ei ollut niillä potilailla, joilla hoitovastetta ei saavutettu pelkästään hydroklooritiatsidilla tai ramipriilillä, lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat kaksi yhdenmukaistettua tekstiä käyttöaihetta varten:

- *Kohonnut verenpaine.*
- *Tämä kiinteä annosyhdistelmä on tarkoitettu potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkästään ramipriilillä tai hydroklooritiatsidilla.*

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmistekomitea keskusteli kohdista, joissa oli eroavaisuuksia annostussuosituksissa. Useimmissa tapauksissa suositeltu aloitusannos oli sama, mutta annostuksen myöhemmässä titrauksessa oli eroja (sekä annoksen nostamiskerroissa että suurimmassa päivittäisessä annoksessa). Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että tietoja kokeista, joissa titraus on tehty asteittain kyseisellä yhdistelmällä, on rajoitetusti. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhdenmukaisen tekstin: *Annostus on määritettävä yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpaineen hallinnan mukaan (katso kohta 4.4). Kiinteäannoksista ramipriili-hydroklooritiatsidiyhdistelmää suositellaan yleensä sen jälkeen, kun annostus on ensin titrattu jommallakummalla yksittäisellä komponentilla.*

Tritaziden ja sen rinnakkaisnimien käyttö on aloitettava pienintä mahdollista annosta käyttäen. Annostusta voidaan tarvittaessa nostaa vähitellen verenpaineen tavoitetason saavuttamiseksi; suurimmat sallitut annokset ovat 10 mg ramipriiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia päivittäin.

4.3 Vasta-aiheet

Suurin osa vasta-aiheista liittyy ramipriiliin Tritaziden komponenttina. Vasta-aiheet laajennetaan kattamaan myös hydroklooritiatsidin käytön vasta-aiheet. Lääkevalmistekomitea katsoi, että jotkin vasta-aiheet kansallisissa valmisteyhteenvedoissa (kuten akuutti kohonnut verenpaine ja primaari aldosteronin liikaeritys) eivät itse asiassa olleet lääkevalmisteen käyttöaiheita.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhdenmukaisen tekstin:

- *Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin apuaineelle tai jollekin muulle ACE:n estäjälle (angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjälle) (katso kohta 6.1).*
- *Angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisemmin sairastettu ACE:n estäjiin tai AIIR-antagonisteihin (angiotensiini II:n reseptoriantagonisteihin) liittynyt angioedeema.*
- *Kehonulkoiset hoidot, joihin liittyy verikosketus negatiivisesti latautuneiden pintojen kanssa (katso kohta 4.5).*
- *Merkitsevä molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai munuaisvaltimon ahtauma ainoassa toimivassa munuaisessa.*

- Raskauden 2. ja 3. kolmannes (katso kohdat 4.4 ja 4.6).
- Imetys (katso kohta 4.6).
- Vaikea munuaisen vajaatoiminta, jossa kreatiniinin puhdistuma on alle 30 ml/min potilailla, jotka eivät ole dialyysihoidossa.
- Kliinisesti merkittävät elektrolyyttihäiriöt, jotka saattavat pahentua Tritazide-hoidon aikana (katso kohta 4.4).
- Maksan vaikea vajaatoiminta, hepaattinen enkefalopatia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tähän kohtaan lääkevalmistekomitea sisällytti varoituksen primaarin aldosteronin liikaerityksestä ja hyväksyi seuraavan yhdenmukaisen sanamuodon: *Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä ei ole primaaria aldosteronin liikaeritystä sairastavien potilaiden paras hoitovaihtoehto. Jos primaaria aldosteronin liikaeritystä sairastaville potilaille kuitenkin annetaan ramipriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää, plasman kaliumpitoisuutta on seurattava huolellisesti.*

Lääkevalmistekomitea lisäsi myös uusia varoituksia, jotka koskevat raskautta, leikkauksia, elektrolyyttihäiriöitä ja yskää.

4.5 Yhteisvaikutukset

Lääkevalmistekomitea hyväksyi voimassa olevan luettelon lääkevalmisteista, joilla on tai saattaa olla yhteisvaikutuksia Tritaziden kanssa, sekä litiumin toksisuutta korostavan lisätekstin.

4.6 Raskaus ja imetys

Lääkevalmistekomitea suosittelee vain raskauden toista ja kolmatta kolmannesta vasta-aiheiseksi lääkevalmisteen käytölle. Suositus on yhdenmukainen lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän ACE-estäjien käytöstä raskauden aikana annettujen suositusten kanssa.

Euroopan komissio teki asiasta päätöksen 6. maaliskuuta 2009.

Esittelijä:	Tri Ian Hudson (UK)
Avustava esittelijä:	Prof. János Borvendég (HU)
Menettelyn aloituspäivämäärä:	24.1.2008
Yhtiön vastausten toimittamispäivämäärä:	28.4.2008, 24.10.2008
Lausunnon päivämäärä:	18.12.2008