

London, 2009. március 18.
Dok. hiv. EMEA/202992/2009

Kérdések és válaszok
a 2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, illetve 5/25 mg ramipril és hidroklor-tiazidot tartalmazó
Tritazide tablettákra vonatkozó betérjesztéssel kapcsolatban

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) elvégezte a Tritazide felülvizsgálatát. Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy az Európai Unióban (EU) és az Európai Gazdasági Térségben (EGT) a Tritazide felírására vonatkozó információ harmonizálása szükséges.

A felülvizsgálatot egy, a 30. cikk szerinti betérjesztés értelmében végezték el¹.

Milyen típusú gyógyszer a Tritazide?

A Tritazide két hatóanyagot: ramipril és hidroklor-tiazidot tartalmaz. A ramipril egy angiotenzin-konvertáló enzimet (ACE) gátló szer. Az ACE-gátlók csökkentik az angiotenzin-II – egy erős vasoconstrictor (a vérereket szűkítő anyag) – termelődését. Amikor az angiotenzin-II termelődése csökken, a vérerek elernyednek és kitágulnak. Ez lehetővé teszi, hogy a szív könnyebben pumpálja a vért, és a véráramlás nő, mivel a szív több vért pumpál a nagyobb erekbe és azokon keresztül. A hidroklor-tiazid (HCT) egy vízhajtó szer. Hatását úgy fejt ki, hogy növeli a kiválasztott vizelet mennyiségét, csökkenti a vérben található folyadék mennyiségét és csökkenti a vérnyomást. A Tritazide-ot a magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák, és olyan betegek számára javallt, akiknek vérnyomását az önmagában adott ramipril vagy az önmagában adott hidroklor-tiazid nem szabályozza megfelelően.

A Tritazide-ot az EU-ban 1993-ban engedélyezték, először Németországban, majd a következő országokban: Ausztria, Belgium, Bulgária, Ciprus, a Cseh Köztársaság, Dánia, Észtország, Finnország, Franciaország, Németország, Görögország, Magyarország, Írország, Olaszország, Luxemburg, Hollandia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Szlovénia és Svédország.

A Tritazide az EU-ban és az EGT-ben más kereskedelmi néven is elérhető lehet: Tritace Plus, Triatec Plus, Triatec Comp, Tritace Comp, Triatec Comb, Triatec Composto, Triatec Composto Forte, Cardace Comp, Cardace Plus, Cotriatec, Delix Plus, Ramilich Comp, Tritace HCT, Triatec HCT, Ramipril e Idrocloritiázide, Ramicor D, és Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. A Tritazide-ot forgalmazó vállalat a Sanofi-Aventis.

Miért végezték el a Tritazide felülvizsgálatát?

A Tritazide-ot az Európai Unióban (EU) nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezték. Ennek eredményeként a tagállamok között különbségek mutatkoznak a gyógyszer alkalmazhatóságát illetően, ami az alkalmazási előírásokban (SPC), a címkeszövegekben és a betegtájékoztatókban megfigyelhető különbségekben látható azokban az országokban, ahol a készítményt forgalmazzák. A Tritazide-ról az

¹ A módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke, a tagállamok által elfogadott eltérő határozatokon alapuló betérjesztés.

emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoport (CMD(h)) azt állapította meg, hogy harmonizálást igényel.

Az Európai Bizottság 2008. január 18-án az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP) utalta az ügyet, hogy az EU-ban és az EGT-ben elvégezzék a Tritazide forgalomba hozatali engedélyeinek harmonizálását.

Milyen következtetésekre jutott a CHMP?

A CHMP, a benyújtott adatok és a bizottságban folytatott tudományos viták figyelembevételével azt a véleményt fogalmazta meg, hogy az alkalmazási előírásokat, a címkeszövegeket és a betegtájékoztatókat EU-szerte harmonizálni kell.

A harmonizált területek a következők:

4.1. Terápiás javallatok

A CHMP az országok között következtetlenségeket állapított meg a javallat megfogalmazásában, amelyben többek között az „esszenciális magas vérnyomás”, „artériás magas vérnyomás” és „esszenciális artériás magas vérnyomás” kifejezéseket alkalmazták. A CHMP kiemelte, hogy a javallatnak a magas vérnyomásnak kell lennie, a szer egyes alkotóelemeivel végzett monoterápia sikertelensége esetén alkalmazott kiegészített terápiaként.

A 2,5 mg ramipril/12,5 mg HCT kombináció a vérnyomás nagyobb mértékű csökkenéséhez vezetett, mint az összetevőkkel külön-külön végzett kezelés, az 5 mg/25 mg kombináció pedig jobb terápiás hatást eredményezett, mint a ramipril adagjának 10 mg-ra emelése.

Figyelembe véve, hogy a ramipril/HCT biztonságossága, hatásossága és klinikai mellékhatásai tekintetében a külön-külön adott HCT-re és ramiprilre nem reagáló betegeknél nem állapítható meg komoly aggály, a CHMP a javallatokra nézve az alábbi két, harmonizált megfogalmazást fogadta el:

- *Magas vérnyomás kezelése*
- *Ez a rögzített dózisú kombináció olyan betegeknél javallt, akiknél a vérnyomás kontrollja önmagában adott ramipril vagy önmagában adott hidroklor-tiazid mellett nem megfelelő.*

4.2. Adagolás és alkalmazás

A CHMP megvitatta azokat a területeket, amelyeken az *adagolási javaslatok* tekintetében eltéréseket azonosítottak. Az ajánlott kezdő adag a legtöbb esetben ugyanaz volt, ám ezt követően az adag beállításában különbségek mutatkoztak (az adag emelésének gyakorisága és a legnagyobb napi adag terén egyaránt). A CHMP azt is megállapította, hogy a kombináció adagját beállító lépésekre vonatkozóan csak korlátozott számú vizsgálati adat állt rendelkezésre. A CHMP az alábbi harmonizált szöveget fogadta el:

Az adagot a beteg egyéni jellemzői (lásd a 4.4. pontot) és a vérnyomás kontrollja alapján kell személyre szabni. A ramipril és a hidroklor-tiazid rögzített kombinációjának alkalmazása általában az után ajánlott, hogy az egyik összetevő adagjának beállítását már elvégezték.

A Tritazide és a kapcsolódó nevű szerek alkalmazását a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni. Ha szükséges, az adag fokozatosan növelhető a kívánt vérnyomásérték eléréséig; a legnagyobb megengedett napi adag 10 mg ramipril és 25 mg hidroklor-tiazid.

4.3. Ellenjavallatok

Az ellenjavallatok túlnyomó része a Tritazide egyik összetevőjére, a ramipril alkalmazására vonatkozik. Ezek kiegészülnek a HCT-re vonatkozó ellenjavallatokkal. A CHMP megállapította, hogy a helyi alkalmazási előírásokban szereplő ellenjavallatok (mint például az akut magas vérnyomás vagy primer aldosteronizmus*) valójában nem javallott alkalmazások.

A CHMP az alábbi harmonizált szöveget fogadta el:

- *Túlérzékenység a hatóanyaggal, bármely segédanyaggal vagy bármely más ACE- (angiotenzin-konvertáló enzim) gátlóval szemben (lásd a 6.1. pontot).*

- *Angioödéma* a kórelőzményben (örökletes, idiopátiás, illetve korábban az ACE-gátlók vagy AIIRA-k (angiotenzin-II-receptor antagonisták) alkalmazása miatt kialakult angioödéma).*
- *Extracorporalis kezelések, amelyek következtében a vér negatív töltésű felületekkel érintkezik (lásd a 4.5. pontot).*
- *Jelentős kétoldali veseartéria-szűkület vagy veseartéria-szűkület az egyetlen működő vesében.*
- *A terhesség 2. és 3. harmada (lásd a 4.4. és 4.6. pontot).*
- *Szoptatás (lásd a 4.6. pontot).*
- *A vesefunkció súlyos elégtelensége – nem dializált betegeknél a kreatinin-clearance nem éri el a 30 ml/perc értéket.*
- *Klinikai szempontból jelentős elektrolit-háztartási zavar, amely a TRITAZIDE-dal végzett kezelést követően súlyosbodhat (lásd a 4.4. pontot).*
- *Súlyos májfunkció-elégtelenség, hepaticus encephalopathia.*

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A CHMP ezt a részt a primer hiperaldoszteronizmusra* vonatkozó figyelmeztetéssel egészítette ki, ezért az alábbi harmonizált szöveget fogadta el: *A ramipril és hidroklór-tiazid kombinációja nem tartozik a választható kezelések közé hiperaldoszteronizmus* esetén. Amennyiben a ramipril és a hidroklór-tiazid kombinációját primer hiperaldoszteronizmusban szenvedő betegeknél alkalmazzák, szorosan ellenőrizni kell a plazma káliumszintjét.*

A CHMP új figyelmeztetéseket is beillesztett az alábbiak tekintetében: terhesség, műtéti beavatkozás, elektrolit-háztartási zavarok és köhögés.

4.5. Gyógyszerkölsönhatások

A CHMP jóváhagyta azon készítmények jelenlegi listáját, amelyek a Tritazide-dal kölcsönhatásba lépnek vagy léphetnek, és kiegészítő szöveget illesztett be a lítiumintoxikáció kihangsúlyozására.

4.6. Terhesség és szoptatás

A CHMP csak a terhesség második és harmadik harmadára vonatkozóan javasolt ellenjavallatot. Ez összhangban áll a CHMP, ACE-gátlók terhesség során végzett alkalmazásával foglalkozó, farmakovigilanciai munkacsoportjának ajánlásával.

Az Európai Bizottság 2009. március 6-án adott ki határozatot.

Előadó:	Dr. Ian Hudson (Egyesült Királyság)
Társelőadó:	Prof. Borvendég János (Magyarország)
A beterjesztés kezdetének dátuma:	2008. január 24.
A vállalat válaszainak dátuma:	2008. április 28., 2008. október 24.
A vélemény dátuma:	2008. december 18.