



European Medicines Agency

Londonas, 2009 m. kovo 18 d.  
Dok. Nr. EMEA/202994/2009

**Klausimai ir atsakymai dėl kreipimosi procedūros dėl  
Tritazide tablečių, kurių sudėtyje yra ramiprilo ir hidrochlortiazido  
(2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg)**

Europos vaistų agentūra (EMA) užbaigė Tritazide peržiūrą. Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) padarė išvadą, kad reikia suderinti Tritazide skyrimo informaciją Europos Sąjungoje ir Europos ekonominėje erdvėje (EEE). Peržiūra atlikta pagal 30 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą<sup>1</sup>.

**Kas yra Tritazide?**

Tritazide sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų – ramiprilo ir hidrochlortiazido. Ramiprilas yra angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitorius. AKF inhibitoriai mažina stipraus vazokonstriktoriaus (kraujagysles siaurinančios medžiagos) angiotenzino II gamybą. Kai angiotenzino II gamyba sumažėja, kraujagyslės atsipalaiduoja ir išsiplečia. Tai leidžia širdžiai lengviau pumpuoti kraują, o kraujo srovė padidėja, nes į didesnius praleidimo kanalus ir pro juos pumpuojama daugiau kraujo. Hidrochlortiazidas (HCTZ) yra diuretikas. Jis didina šlapimo išsiskyrimą, mažindamas skysčio kiekį kraujyje ir kraujospūdį. Tritazide vartojamas hipertenzijai gydyti ir yra skirtas pacientams, kurių kraujospūdžio nepavyksta tinkamai kontroliuoti vien ramiprilu ar hidrochlortiazidu.

Europos Sąjungoje preparatu Tritazide leista prekiauti nuo 1993 m. – visų pirma Vokietijoje, o vėliau šiose šalyse: Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Kipre, Čekijoje, Danijoje, Estijoje, Suomijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Airijoje, Italijoje, Liuksemburge, Nyderlanduose, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje, Slovėnijoje ir Švedijoje.

ES ir EEE Tritazide galima įsigyti ir kitais prekiniais pavadinimais: 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. Preparatu Tritazide prekiauja bendrovė „Sanofi-aventis“.

**Kodėl Tritazide buvo peržiūrėtas?**

Europos Sąjungoje (ES) Tritazide rinkodaros teisės suteikiamos pagal nacionalines procedūras. Todėl valstybėse narėse atsirado vaisto vartojimo skirtumų, kaip matyti iš skirtumų preparato charakteristikų santraukose, ženklinime ir pakuotės lapeliuose tose šalyse, kuriose prekiaujama šiuo preparatu. Nustatyta, kad Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotų procedūrų koordinavimo grupė (CMD(h)) turi suderinti informaciją apie Tritazide. 2008 m. sausio 18 d. Europos Komisija perdavė šį klausimą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kad būtų suderintos preparato Tritazide rinkodaros teisės ES ir EEE.

<sup>1</sup>Iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnis, kreipimosi procedūra valstybėms narėms priėmus skirtingus sprendimus.

## Kokias išvadas padarė CHMP?

Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis ir komitete vykusią mokslinių diskusijų rezultatus, CHMP išreiškė nuomonę, kad preparato charakteristikų santraukas, ženklinimą ir pakuotės lapelius reikia suderinti visoje ES.

Buvo suderintos šios sritys:

### 4.1 Terapinės indikacijos

CHMP atkreipė dėmesį į šalių vartojamos indikacijų formuluotės skirtumus – vartojamus skirtingus terminus „pirminė hipertenzija“, „arterinė hipertenzija“ ir „pirminė arterinė hipertenzija“. CHMP pabrėžė, kad indikacija turi būti hipertenzija ir kaip papildoma terapija, kai kiekviena iš monoterapijų atskirai buvo neveiksminga.

Vartojant 2,5 mg ramiprilo ir 12,5 mg HCTZ derinį, kraujospūdis sumažėjo labiau, nei gydant viena iš sudedamųjų medžiagų, o 5 mg/25 mg derinio terapinis poveikis buvo geresnis, nei padvigubinus ramiprilo dozę iki 10 mg.

Atsižvelgdamas į tai, kad nėra jokių didesnių abejonių dėl ramiprilo ir HCTZ derinio saugumo, veiksmingumo ir klinikinio nepageidaujamo poveikio pacientams, kuriems gydymas vien HCTZ ir vien ramiprilu nebuvo veiksmingas, CHMP patvirtino šias dvi suderintas indikacijų formuluotes:

- *Hipertenzijos gydymas.*
- *Šis fiksuotų dozių derinys yra skirtas pacientams, kurių kraujospūdžio nepavyksta tinkamai kontroliuoti vien ramiprilu ar vien hidrochlortiazidu.*

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

CHMP aptarė sritis, kuriose nustatyta skirtumų, susijusių su rekomendacijomis dėl vaisto dozės. Daugeliu atvejų, rekomenduojama pradinė dozė buvo tokia pati, tačiau skyrėsi rekomendacijos dėl tolesnio titravimo (ir didinimo dažnumo, ir didžiausios dienos dozės atžvilgiu). CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad yra mažai tyrimų duomenų, susijusių su derinio titravimo eiga. CHMP patvirtino suderintas formuluotes:

*Dozė turi būti skiriama individualiai, atsižvelgiant į paciento charakteristikas (žr. 4.4 dalį) ir kraujospūdžio reguliavimą. Fiksuotą ramiprilo ir hidrochlortiazido derinį paprastai rekomenduojama skirti, titravus vienos iš sudedamųjų medžiagų dozę.*

*Tritazide ir susijusių pavadinimų vaistus reikia pradėti vartoti nuo mažiausios turimos dozės.*

*Prareikęs, siekiant tikslingo kraujospūdžio, dozę galima laipsniškai didinti; didžiausia leidžiama dozė per parą – 10 mg ramiprilo ir 25 mg hidrochlortiazido.*

### 4.3 Kontraindikacijos

Dauguma kontraindikacijų yra susijusios su ramiprilo, kaip Tritazide sudedamosios medžiagos, vartojimu. Jas išplečia HCTZ kontraindikacijos. CHMP atkreipė dėmesį, kad kai kurios kontraindikacijos vietos SPC (preparato charakteristikų santraukose) (pvz., ūminė hipertenzija arba pirminis aldosteronizmas) iš tiesų nėra indikacijos.

CHMP patvirtino tokias suderintas formuluotes:

- *Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai arba bet kuriam kitam angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriui (žr. 6.1 dalį).*
- *Pacientas yra sirgęs angioedema (paveldima, idiopatinė arba sirgta angioedema, vartojant AKF inhibitorius ar angiotenzino II receptorių antagonistus).*
- *Ekstrakorporiniai gydymo būdai, lemiantys kraujo sąlytį su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 dalį).*
- *Žymi abiejų inkstų arterijų stenozė ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė.*
- *Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 dalis).*
- *Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 dalį).*

- *Sunkus inkstų funkcijos pažeidimas, kai pacientų, kuriems netaikyta dializė, kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min.*
- *Kliniškai reikšmingi elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, kurie gali pablogėti po gydymo TRITAZIDE (žr. 4.4 dalį).*
- *Sunkus kepenų funkcijos pažeidimas, hepatinė encefalopatija.*

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

CHMP šiame posėdyje aptarė ir įspėjimą, susijusį su pirminiu hiperaldosteronizmu, todėl patvirtino tokias suderintas formuluotes:

*Ramiprilo ir hidrochlortiazido derinys yra ne tas gydymo būdas, kurį reikėtų rinktis sergant pirminiu hiperaldosteronizmu. Ramiprilą su hidrochlortiazidu vartojant pirminiu hiperaldosteronizmu sergančiam pacientui, būtina atidžiai stebėti kalio koncentraciją jo plazmoje.*

CHMP taip pat įtraukė ir naujus su nėštumu, chirurgija, elektrolitų pusiausvyros sutrikimais ir kosuliu susijusius įspėjimus.

#### 4.5 Sąveika

CHMP patvirtino dabartinį preparatų, kurie sąveikauja ar gali sąveikauti su Tritazide, sąrašą, įskaitant papildomą teksto dalį, patvirtinančią ličio toksiškumą.

#### 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis.

CHMP rekomendavo kaip kontraindikaciją nurodyti tik antrą ir trečią nėštumo trimestrus. Tai neprieštarauja CHMP Farmakologinio budrumo darbo grupės rekomendacijai dėl AKF inhibitorių vartojimo nėštumo laikotarpiu.

Europos Komisija sprendimą paskelbė 2009 m. kovo 6 dieną.

|                               |                                               |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| Pranešėjas:                   | dr. Ian Hudson (Jungtinė Karalystė)           |
| Pranešėjo padėjėjas:          | prof. János Borvendég (Vengrija)              |
| Kreipimosi pradžios data:     | 2008 m. sausio 24 d.                          |
| Bendrovės atsakymai pateikti: | 2008 m. balandžio 28 d., 2008 m. spalio 24 d. |
| Nuomonės pateikimo data:      | 2008 m. gruodžio 18 d.                        |