

Londona, 2009. gada 18. marts
Atsauces dokuments EMEA/202995/2009

**Jautājumi un atbildes par
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg ramiprilu un hidrohlortiazīdu saturošo
Tritazide tablešu pārskatīšanu**

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) ir pabeigusi *Tritazide* pārskatīšanu. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka Eiropas Savienībā (ES) un Eiropas Ekonomikas zonā (EEZ) jāpaskaidro *Tritazide* izrakstīšanas informācija.

Šis pārskats tika veikts atbilstoši 30. pantā minētajai pārskatīšanas¹ procedūrai.

Kas ir *Tritazide*?

Tritazide satur divas aktīvās vielas – ramiprilu un hidrohlortiazīdu. Ramiprils ir angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors. AKE inhibitori mazina angiotenzīna II (spēcīga vazokonstriktora – vielas, kas sašaurina asinsvadus) veidošanos. Ja tiek samazināta angiotenzīna II veidošanās, asinsvadi atslābst un paplašinās. Tādējādi sirds var vieglāk sūknēt asinis, kā arī palielinās asins plūsma, jo lielākajos asinsvados un caur tiem tiek sūknēts vairāk asiņu. Hidrohlortiazīds (HCTZ) ir diurētiķis. Tas palielina urīna izvadi, samazinot šķidruma daudzumu asinīs un pazeminot asinsspiedienu. *Tritazide* lieto hipertensijas ārstēšanai, un to nozīmē pacientiem, kuru asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts tikai ar ramiprilu vai tikai ar hidrohlortiazīdu.

Eiropas Savienībā zāles *Tritazide* ir apstiprinātas kopš 1993. gada – vispirms Vācijā un pēc tam šādās valstīs: Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Kiprā, Čehijas Republikā, Dānijā, Igaunijā, Somijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Īrijā, Itālijā, Luksemburgā, Nīderlandē, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovēnijā un Zviedrijā.

Eiropas Savienībā un Eiropas Ekonomikas zonā zāles *Tritazide* var būt pieejamas arī ar citādiem tirdzniecības nosaukumiem: *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 Idroclorotiazide*, *Ramicor D*, un *Triatec Comp Mite*, *Hypren Plus*, *Hypren Plus Forte*, *Vesdil Plus*, *Ramipril HCT Zentiva*, *Unipril Diur*, *Idroquark*. Uzņēmums, kas tirgo *Tritazide*, ir *Sanofi-aventis*.

Kāpēc tika veikta *Tritazide* pārskatīšana?

Eiropas Savienībā (ES) zāles *Tritazide* ir apstiprinātas atbilstoši valstīs spēkā esošajai kārtībai. Tāpēc dažādās dalībvalstīs radušās atšķirības informācijā par zāļu lietošanas veidu, kā tas konstatēts atšķirībās, kas novērotas zāļu aprakstos (ZA), marķējumā un zāļu lietošanas pamācībās tajās valstīs, kurās tirgo šīs zāles. Identificēts, ka zālēm *Tritazide* nepieciešama savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas cilvēku jautājumos (CMD(h)) veikta saskaņošana.

¹ Grozītās direktīvas 2001/83/EK 30. pants, pārskatīšana, pamatojoties uz dažādajiem dalībvalstu pieņemtajiem lēmumiem.

Eiropas Komisija 2008. gada 18. janvārī nodeva šo jautājumu Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), lai tā saskaņotu *Tritazide* reģistrācijas apliecības Eiropas Savienībā un Eiropas Ekonomikas zonā.

Kādi bija *CHMP* secinājumi?

Ņemot vērā iesniegtos datus un zinātniskās apspriedes komitejā, *CHMP* secināja, ka ZA, marķējumiem un zāļu lietošanas pamācībām jābūt saskaņotām visā Eiropas Savienībā.

Saskaņojamie apakšpunkti ir:

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CHMP atzīmēja neatbilstības indikāciju formulējumā dažādās valstīs, kur tika izmantoti šādi termini – „esenciālā hipertensija”, „arteriālā hipertensija” un „arteriālā esenciālā hipertensija”. *CHMP* uzsvēra to, ka indikācijai jābūt hipertensijai un kā papildterapijai, ja visas monoterapijas ir bijušas neveiksmīgas.

2,5 mg ramiprila/12,5 mg *HCTZ* kombinācija izraisa lielāku asinsspiediena samazināšanos nekā ārstēšana ar atsevišķiem komponentiem, un 5 mg/25 mg kombinācija sniedza labāku terapeitisko iedarbību nekā ramiprila devas dubultošana līdz 10 mg.

Ņemot vērā, ka nav pamata nopietnām šaubām saistībā ar ramiprila/*HCTZ* kombinācijas nekaitīgumu, iedarbīgumu un klīniskām nelabvēlīgajām blakusparādībām tādiem pacientiem, kas nereaģē uz *HCTZ* vai uz ramiprilu atsevišķi, *CHMP* pieņēma indikācijām šādus divus saskaņotos formulējumus:

- *hipertensijas ārstēšana;*
- *šī fiksēto devu kombinācija norādīta pacientiem, kuru asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts tikai ar ramiprilu vai tikai ar hidrohlortiazīdu.*

4.2. Devas un lietošanas veids

CHMP apsprieda tās jomas, kurās bija konstatētas atšķirības ieteiktajās devās. Vairumā gadījumu sākotnējā ieteicamā deva ir vienāda, bet pastāv atšķirības attiecībā uz turpmāko titrēšanu (gan palielinājuma biežuma, gan maksimālās dienas devas ziņā). *CHMP* arī atzīmēja, ka bija ierobežoti pētījuma rezultāti attiecībā uz titrēšanas soļiem, izmantojot šo kombināciju. *CHMP* pieņēma saskaņoto formulējumu:

Deva jānosaka individuāli, ņemot vērā pacienta profilu (skatīt 4.4. apakšpunktu) un asinsspiediena kontroli. Fiksētas ramiprila un hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana parasti ir ieteicama pēc devas titrēšanas vienam no šiem komponentiem atsevišķi.

Tritazide un radniecīgo nosaukumu zāles jāsāk lietot ar mazāko pieļaujamo devu. Ja nepieciešams, devas var pakāpeniski palielināt, lai sasniegtu nepieciešamo asinsspiedienu. Maksimālās pieļaujamās devas ir 10 mg ramiprila un 25 mg hidrohlortiazīda dienā.

4.3. Kontrindikācijas

Vairums kontrindikāciju ir saistītas ar ramiprila kā *Tritazide* komponenta lietošanu. Tās papildina *HCTZ* lietošanas kontrindikācijas. *CHMP* atzīmēja, ka dažas no vietējos zāļu aprakstos iekļautām kontrindikācijām (tādas kā akūta hipertensija vai primārs aldosteronisms) patiesībā nemaz nebija kontrindikācijas.

CHMP pieņēma šādu saskaņoto formulējumu:

- *paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuriem palīgvielām vai kādiem citiem AKE (angiotenzīnu konvertējošā enzīma) inhibitoriem (skatīt 6.1. apakšpunktu);*
- *angioneirotiska tūska anamnēzē (iedzimta, idiopātiska vai iepriekšēja angioneirotiska tūska ar AKE inhibitoriem vai AIIRA (Angiotenzīna II receptoru antagonistu));*
- *ekstrakorporālas terapijas veidi, kas izraisa asins saskari ar negatīvi lādētām virsmām (skatīt 4.5. apakšpunktu);*
- *būtiska abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze;*

- 2. un 3. grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu);
- zīdīšana (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- nopietna nieru darbības pavājināšanās, kad pacientiem, kam nav veikta dialīze, kreatinīna klīrenss nepārsniedz 30 ml/min;
- klīniski būtiski elektrolītu traucējumi, kas varētu pasliktināt turpmāko ārstēšanu ar TRITAZIDE (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- nopietna aknu darbības pasliktināšanās, aknu encefalopātija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šajā sēdē CHMP iekļāva brīdinājumu par primāro hiperaldosteronismu, tāpēc pieņēma šādu saskaņoto formulējumu: *ramiprila un hidrohlortiazīda kombinācija nav ieteicama ārstēšana primārā hiperaldosteronisma gadījumā. Ja ramiprila un hidrohlortiazīdu izmanto pacientam ar primāro hiperaldosteronismu, uzmanīgi jāuzrauga kālija līmenis plazmā.*

CHMP arī iekļāva jaunu brīdinājumu par: grūtniecību, ķirurģisku iejaukšanos, elektrolītu traucējumiem un klepu.

4.5. Mijiedarbība

CHMP apstiprināja pašreizējo zāļu sarakstu, kuras mijiedarbojas vai var mijiedarboties ar *Tritazide*, tostarp papildu tekstu, kas pastiprina litija toksicitāti.

4.6. Grūtniecības un zīdīšanas periods

CHMP ieteica kontrindikāciju tikai grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī. Tas ir saskaņā ar CHMP Farmakoloģiskās uzraudzības darba grupas ieteikumu par AKE inhibitoru lietošanu grūtniecības laikā.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2009. gada 6. martā.

Referents:	Dr Ian Hudson (Apvienotā Karaliste)
Līdzreferents:	Prof János Borvendég (Ungārija)
Pārskatīšanas sākuma datums:	2008. gada 24. janvāris
Uzņēmuma atbildes sniegtas:	2008. gada 28. aprīlī un 24. oktobrī
Atzinuma pieņemšanas datums:	2008. gada 18. decembris