



European Medicines Agency

Londyn, 18 marca 2009 r.
Doc. Ref. EMEA/202998/2009

**Pytania i odpowiedzi dotyczące procedury arbitrażu dla
preparatu Tritazide, tabletki zawierające ramipryl i hydrochlorotiazyd
w dawce 2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg i 5/25 mg**

Europejska Agencja Leków (EMA) przeprowadziła ocenę preparatu Tritazide. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że wystąpiła konieczność ujednolicenia informacji dotyczących wskazań do stosowania preparatu Tritazide obowiązujących na terenie Unii Europejskiej (UE) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG). Ocena została przeprowadzona na podstawie procedury arbitrażu na mocy art. 30¹.

Co to jest Tritazide?

Preparat Tritazide zawiera dwie substancje czynne: ramipryl i hydrochlorotiazyd. Ramipryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Inhibitory ACE zmniejszają wytwarzanie angiotensyny II - silnego czynnika wazokonstrykcyjnego (substancji zwężającej naczynia krwionośne). Kiedy wytwarzanie angiotensyny II jest zmniejszone, naczynia krwionośne ulegają rozluźnieniu i rozszerzeniu. Umożliwia to sercu łatwiejsze przepompowywanie krwi i przepływ krwi zwiększa się, ponieważ większa ilość krwi jest wpompowywana i przepływa przez szersze drogi przepływu. Hydrochlorotiazyd to diuretyk. Działa przez zwiększanie wydalania moczu, zmniejszając ilość płynu we krwi i obniżając ciśnienie tętnicze. Preparat Tritazide stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jest wskazany u pacjentów, u których stosowanie ramiprylu lub hydrochlorotiazidu w monoterapii nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego.

Preparat Tritazide został dopuszczony do obrotu w UE po raz pierwszy w 1993 r. w Niemczech, a następnie w następujących krajach: Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Węgry i Włochy.

Preparat Tritazide jest dostępny na terenie UE i EOG pod różnymi nazwami: 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 oraz Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. Producentem leku jest firma Sanofi-aventis.

Dlaczego dokonano ponownej oceny preparatu Tritazide?

Preparat Tritazide został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) przy zastosowaniu procedur krajowych. Doprowadziło to do wystąpienia rozbieżności pomiędzy państwami członkowskimi w zakresie sposobów stosowania tego preparatu. Świadczą o tym różnice obserwowane w zakresie charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), oznakowania opakowań

¹ Procedura arbitrażu określona w art. 30 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, dotycząca przyczyn określenia odmiennych wskazań do stosowania leku przez państwa członkowskie.

i ulotek dla pacjenta obowiązujących na terenie państw, w których produkt jest wprowadzony do obrotu. Uznano, że preparat Tritazide wymaga procedury harmonizacji przeprowadzanej przez grupę koordynacyjną ds. procedury wzajemnego uznania i zdecentralizowanych procedur – produkty dla ludzi (CMD(h)).

W dniu 18 stycznia 2008 r. Komisja Europejska przekazała kwestię do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), w celu ujednolicenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatu Tritazide na terenie UE i EOG.

Jakie są wnioski CHMP?

W świetle przedstawionych danych i dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu, CHMP uznał, że należy ujednolicić treść ChPL, oznakowania opakowań i ulotek dla pacjenta, obowiązujące na terenie UE.

Obszary objęte procedurą harmonizacji to:

4.1 Wskazania do stosowania

CHMP zwrócił uwagę na brak konsekwencji w terminologii stosowanej w sformułowaniach wskazań w różnych państwach. Używane są terminy: „pierwotne nadciśnienie”, „nadciśnienie tętnicze”, „pierwotne nadciśnienie tętnicze”. CHMP podkreślił, że wskazaniem powinno być nadciśnienie tętnicze i leczenie skojarzone, kiedy monoterapia nie przynosi poprawy.

Skojarzone stosowanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu w dawkach 2,5 mg i 12,5 mg prowadziło do uzyskania większego obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z każdym z leków składowych stosowanym w monoterapii. Skojarzone stosowanie dawek 5 mg/25 mg dawało lepszy efekt terapeutyczny niż podwojenie dawki ramiprylu do 10 mg.

Uwzględniając fakt, że nie można założyć istnienia poważnych obaw dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i występowania klinicznych zdarzeń niepożądanych leczenia skojarzonego ramiprylem/HCTZ u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na HCTZ lub ramipryl w monoterapii, CHMP przyjął dwa następujące ujednolicone sformułowania w zakresie wskazań do stosowania:

- *Leczenie nadciśnienia tętniczego.*
- *Stosowanie ustalonej dawki leków w postaci terapii skojarzonej wskazane jest u pacjentów, u których zastosowanie ramiprylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego.*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

CHMP omówił kwestie, w których stwierdzono rozbieżności w zaleceniach odnośnie do dawkowania. W większości przypadków wielkość dawki początkowej była taka sama, występowały jednak różnice w zakresie późniejszego zwiększania dawki preparatu (zarówno w odniesieniu do częstości zwiększania dawki, jak i maksymalnej dopuszczalnej dawki dobowej). CHMP zwrócił uwagę na ograniczoną liczbę wyników badań dotyczących stopniowego zwiększania dawki leku złożonego. CHMP przyjął następujące ujednolicone sformułowania:

Wielkość dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od charakterystyki pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego. Stosowanie stałych dawek połączenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu jest zalecane zazwyczaj po uprzednim zwiększeniu dawki jednej ze składowych preparatu.

Stosowanie preparatu Tritazide pod różnymi nazwami należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. Jeśli to konieczne, dawkę preparatu można stopniowo zwiększać do momentu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dopuszczalna dawka to 10 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Większość przeciwwskazań do stosowania związanych jest z ramiprylem jako składnikiem preparatu Tritazide. Są one rozszerzone o przeciwwskazania do stosowania HCTZ. CHMP zwrócił uwagę, że

niektóre przeciwwskazania w ChPL (takie jak ostre nadciśnienie lub pierwotny aldosteronizm) były w rzeczywistości brakiem wskazań.

CHMP przyjął następujące ujednolicone sformułowania:

- *Nadwrażliwość na substancję czynną, którykolwiek składnik preparatu lub inny inhibitor ACE (patrz punkt 6.1);*
- *Stwierdzony obrzęk naczynioruchowy (dziedziczny, idiopatyczny lub wskutek stosowania inhibitorów ACE lub AIIRA (antagonistów receptora angiotensyny II));*
- *Stosowanie terapii prowadzących do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku (patrz punkt 4.5);*
- *Występowanie istotnego obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę;*
- *Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6);*
- *Laktacja (patrz punkt 4.6);*
- *Ciężkie upośledzenie czynności nerek z wartościami klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niepoddawanych dializoterapii;*
- *Klinicznie istotne zaburzenia elektrolitowe mogące nasilić się pod wpływem stosowania preparatu Tritazide (patrz punkt 4.4);*
- *Ciężkie upośledzenie czynności wątroby, encefalopatia wątrobowa.*

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas tego posiedzenia CHMP uwzględnił ostrzeżenie dotyczące hiperaldosteronizmu pierwotnego, przyjmując następujące ujednolicone sformułowanie: *Skojarzone stosowanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu nie jest leczeniem z wyboru w przypadkach hiperaldosteronizmu pierwotnego. Jeśli ramipryl + hydrochlorotiazyd stosuje się u pacjentów z hiperaldosteronizmem pierwotnym, należy uważnie monitorować osoczowe stężenia potasu.*

CHMP włączył także nowe ostrzeżenia dotyczące ciąży, zabiegu operacyjnego, zaburzeń elektrolitowych i kaszlu.

4.5 Interakcje

CHMP zatwierdził obecny wykaz produktów, które wchodzi w interakcje lub mogą wchodzić w interakcje z preparatem Tritazide, z włączeniem dodatkowego tekstu podkreślającego toksyczność soli litu.

4.6 Ciąża i laktacja

CHMP zalecił przeciwwskazanie wyłącznie w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Jest to zgodne z zaleceniem grupy roboczej ds. bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczącym stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 6 marca 2009 r.

Sprawozdawca:	dr Ian Hudson (UK)
Współsprawozdawca:	prof. János Borvendég (HU)
Data rozpoczęcia procedury arbitrażu:	24 stycznia 2008 r.
Data dostarczenia odpowiedzi firmy:	28 kwietnia 2008 r., 24 października 2008 r.
Data wydania opinii:	18 grudnia 2008 r.