

Londýn 18. marca 2009
dok. č. EMEA/203001/2009

**Otázky a odpovede týkajúce sa konania pre liek
Tritazide tablety s obsahom ramiprilu a hydrochlorotiazidu
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Európska agentúra pre lieky (EMA) opätovne preskúmala liek Tritazide. Výbor agentúry pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že v Európskej únii (EÚ) a v Európskom hospodárskom priestore (EHP) je potrebné harmonizovať informáciu o predpisovaní lieku Tritazide. Preskúmanie sa uskutočnilo v súlade s postupom podľa článku 30¹.

Čo je liek Tritazide?

Liek Tritazide obsahuje dve účinné látky: ramipril a hydrochlorotiazid. Ramipril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). Inhibítory ACE znižujú tvorbu angiotenzínu II, silného vazokonstriktora (látka zužujúca krvné cievy). Keď je tvorba angiotenzínu II znížená, krvné cievy sa uvoľnia a rozšíria. To uľahčuje srdcu pumpovanie krvi a tok krvi sa zvyšuje v dôsledku pumpovania väčšieho objemu krvi cez širšie úseky. Hydrochlorotiazid (HCTZ) je diuretikum. Táto látka účinkuje tak, že zvyšuje tvorbu moču, čím sa znižuje množstvo tekutiny v krvi a krvný tlak. Liek Tritazide sa používa pri liečbe hypertenzie a je indikovaný v prípade pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným ramiprilom alebo samotným hydrochlorotiazidom.

Liek Tritazide je v Európskej únii povolený od roku 1993; liek bol povolený najprv v Nemecku a potom v nasledujúcich krajinách: v Rakúsku, Belgicku, Bulharsku, na Cypre, v Českej republike, Dánsku, Estónsku, Fínsku, Francúzsku, Nemecku, Grécku, Maďarsku, Írsku, Taliansku, Luxembursku, Holandsku, Poľsku, Portugalsku, Rumunsku, na Slovensku, v Slovinsku a vo Švédsku.

Liek Tritazide môže byť dostupný v EÚ a v EHP pod inými obchodnými názvami: 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, a Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark.. Spoločnosť, ktorá predáva liek Tritazide, je Sanofi-aventis.

Prečo bol liek Tritazide opätovne skúmaný?

Liek Tritazide je v Európskej únii povolený na základe vnútroštátnych postupov. To v členských štátoch viedlo k odlišnostiam v súvislosti so spôsobom, akým sa liek môže používať, ako vyplýva z rozdielov zistených v súhrnoch charakteristických vlastností lieku, v označení obalu a v písomnej informácii pre používateľov v krajinách, kde je tento liek uvedený na trh. Koordinačná skupina pre vzájomné a decentralizované postupy humánnych liekov (CMD(h)) zistila, že liek Tritazide vyžaduje harmonizáciu.

¹ Konanie o dôvodoch rozdielnych rozhodnutí, ktoré prijali členské štáty, v súlade s postupom podľa článku 30 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Dňa 18. januára 2008 Európska komisia predložila túto záležitosť výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), aby v EÚ a v EHP harmonizoval povolenia na uvedenie lieku Tritazide na trh.

Aké sú závery výboru CHMP?

Výbor CHMP na základe predložených údajov a vedeckej rozpravy v rámci výboru dospel k názoru, že súhrny charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov by sa mali harmonizovať v celej EÚ.

Oblasti harmonizácie zahŕňajú:

4.1 Terapeutické indikácie

V rámci jednotlivých krajín výbor CHMP zaznamenal odlišnosti v znení indikácie, pokiaľ ide o použitie výrazov esenciálna hypertenzia, artériová hypertenzia a artériová esenciálna hypertenzia. Výbor CHMP zdôraznil skutočnosť, že liek by mal byť indikovaný na hypertenziu a ako doplnková liečba, ak zlyhala každá monoterapia.

Kombinácia 2,5 mg ramiprilu / 12,5 mg hydrochlorotiazidu viedla k väčšiemu zníženiu krvného tlaku ako liečba jednotlivými zložkami a kombinácia 5 mg/25 mg mala lepší terapeutický účinok ako zdvojnásobenie dávky na 10 mg.

Vzhľadom na to, že nevznikli závažné výhrady, pokiaľ ide o bezpečnosť, účinnosť a klinické nežiaduce udalosti kombinácie ramiprilu/hydrochlorotiazidu v prípade pacientov, ktorí nereagovali ani na hydrochlorotiazid, ani na ramipril ako monoterapie, prijal výbor CHMP nasledujúce dve harmonizované znenia pre indikácie:

- *Liečba hypertenzie*
- *Táto kombinácia s fixnou dávkou je indikovaná v prípade pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným ramiprilom, ani samotným hydrochlorotiazidom .*

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Výbor CHMP diskutoval o oblastiach, v ktorých sa zistili odlišnosti po porovnaní odporúčaní týkajúcich sa dávkovania. Úvodná odporúčaná dávka bola vo väčšine prípadov rovnaká, ale vyskytli sa rozdiely, pokiaľ ide o následnú titráciu (rozdiely vo frekvencii zvyšovania dávky a maximálnej dennej dávke). Výbor CHMP tiež poznamenal, že pokiaľ ide o kroky titrácie v prípade tejto kombinácie, dostupné sú len obmedzené údaje zo skúšky. Výbor CHMP prijal harmonizované znenie: *Dávka má byť individuálna podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a kontroly krvného tlaku.*

Podávanie pevne stanovenej kombinácie ramiprilu a hydrochlorotiazidu sa zvyčajne odporúča po titracii dávky pomocou jednej zo zložiek.

Liek Tritazide a súvisiace názvy sa má začať podávať v najnižšej dostupnej dávke. V prípade potreby sa dávka môže postupne zvyšovať až do dosiahnutia cieľového krvného tlaku; maximálne povolené dávky sú 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorotiazidu denne.

4.3 Kontraindikácie

Väčšina kontraindikácií je spojená s použitím ramiprilu ako zložky lieku Tritazide. Tieto kontraindikácie sa rozšírili o kontraindikácie hydrochlorotiazidu. Výbor CHMP poznamenal, že niektoré kontraindikácie v miestnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku (napríklad akútna hypertenzia alebo primárny aldosteronizmus) v skutočnosti neboli indikácie.

Výbor CHMP prijal nasledujúce harmonizované znenie:

- *Precitlivenosť na účinnú látku, na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku alebo na niektorý iný inhibítor ACE (enzým konvertujúci angiotenzín; pozri časť 6.1)*
- *Anamnéza angioedému (dedičný, idiopatický alebo v dôsledku predchádzajúceho angioedému spôsobeného inhibítormi ACE alebo AIIRA (antagonisti receptora pre angiotenzín II))*
- *Mimotelová liečba vedúca ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5)*

- Výrazná bilaterálna stenóza renálnych artérií alebo stenóza renálnych artérií v prípade jednej funkčnej obličky
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.4 a 4.6)
- Laktácia (pozri časť 4.6)
- Závažne narušená funkcia obličiek s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min v prípade nedialyzovaných pacientov
- Klinicky závažné poruchy elektrolytov, ktoré sa môžu zhoršiť po liečbe liekom TRITAZIDE (pozri časť 4.4)
- Závažne narušená funkcia pečene, hepatálna encefalopatia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výbor CHMP začlenil do tejto časti upozornenie o primárnom hyperaldosteronizme, a preto prijal nasledujúce harmonizované znenie: *Kombinácia ramipril + hydrochlorotiazid v prípade primárneho hyperaldosteronizmu nepredstavuje volenú liečbu . Ak sa ramipril + hydrochlorotiazid používa v prípade pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom, vyžaduje sa pozorné sledovanie plazmatickej hladiny draslíka.*

Výbor CHMP začlenil tiež nové upozornenia pre: graviditu, chirurgický zákrok, poruchy elektrolytov a kašeľ.

4.5 Interakcie

Výbor CHMP schválil aktuálny zoznam liekov, ktoré vytvárajú alebo môžu vytvárať vzájomné reakcie s liekom Tritazide vrátane textu zdôrazňujúceho toxicitu lítia.

4.6 Gravidita a laktácia

Výbor CHMP odporučil kontraindikáciu len pre druhý a tretí trimester gravidity. To je v súlade s odporúčaním pracovnej skupiny výboru CHMP pre dohľad nad liekmi o použití inhibítorov ACE v gravidite.

Európska komisia vydala rozhodnutie 6. marca 2009.

Spravodajca:	dr. Ian Hudson (Spojené kráľovstvo)
Spoluspravodajca:	prof. János Borvendég (Maďarsko)
Dátum začatia konania:	24. januára 2008
Odpovede spoločnosti predložené d	28. apríla 2008, 24. októbra 2008
Dátum vydania stanoviska:	18. decembra 2008