

London, 18. marca 2009
Sklic dok. EMEA/203002/2009

**Vprašanja in odgovori v zvezi z napotitvijo za
zdravilo Tritazide tablete, ki vsebujejo
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg ramiprila in hidroklorotiazida**

Evropska agencija za zdravila (EMA) je zaključila pregled zdravila Tritazide. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri tej agenciji je zaključil, da je treba v Evropski uniji in Evropskem gospodarskem prostoru (EGP) uskladiti podatke o predpisovanju zdravila Tritazide. Pregled je bil izveden v skladu z napotitvenim postopkom iz člena 30¹.

Kaj je zdravilo Tritazide?

Zdravilo Tritazide vsebuje dve zdravilni učinkovini: ramipril in hidroklorotiazid. Ramipril je zaviralec angiotenzinske konvertaze. Zaviralci angiotenzinske konvertaze znižajo raven tvorjenja angiotenzina II, močnega vazokonstriktorja (snovi, ki oži krvne žile). Ko se raven tvorjenja angiotenzina II zniža, se krvne žile sprostijo in razširijo. Zaradi tega srce lažje črpa kri, pretok krvi pa se poveča, ker se poveča količina krvi, ki se prečrpa skozi večje žile. Hidroklorotiazid (HCTZ) je diuretik. Deluje tako, da poveča tvorjenje urina in pri tem zmanjša količino tekočine v krvi, s tem pa tudi zniža krvni tlak. Zdravilo Tritazide se uporablja za zdravljenje hipertenzije in je indicirano za uporabo pri bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče primerno nadzorovati samo z ramiprilom ali hidroklorotiazidom.

Zdravilo Tritazide je odobreno v EU od leta 1993 in je bilo najprej odobreno v Nemčiji, nato pa še v naslednjih državah: Avstrija, Belgija, Bolgarija, Ciper, Češka republika, Danska, Estonija, Finska, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Luksemburg, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija in Švedska.

Zdravilo Tritazide je lahko v EU in EGP na voljo tudi pod naslednjimi imeni: 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 Idrocloritiastide, Ramicor D, and Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur in Idroquark. Družba, ki trži zdravilo Tritazide, je Sanofi-aventis.

Zakaj je bilo zdravilo Tritazide pregledano?

Zdravilo Tritazide je v Evropski uniji (EU) odobreno z nacionalnimi postopki. To je v državah članicah privedlo do razhajanj glede uporabe zdravila, kot je razvidno iz razlik v povzetkih glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo v državah, v katerih je zdravilo na trgu. Koordinacijska skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila v humani medicini (CMD(h)) je ugotovila, da je za zdravilo Tritazide potrebno usklajevanje.

¹ Člen 30 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, o napotitvi na podlagi različnih odločitev, ki so jih sprejele države članice.

Da bi Evropska komisija uskladila dovoljenja za promet z zdravilom Tritazide v EU in EGP, je dne 18. januarja 2008 zadevo napotila na Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

Kakšni so zaključki CHMP?

CHMP je ob upoštevanju predloženih podatkov in znanstvene razprave v okviru Odbora menil, da je treba povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo uskladiti v vsej EU.

Področja, ki jih je treba uskladiti, so:

4.1 Terapevtske indikacije

CHMP je opazil neskladnosti v besedilih za indikacije med državami, kjer so uporabljali izraze „esencialna hipertenzija“, „arterijska hipertenzija“ in „arterijska esencialna hipertenzija“. CHMP je poudaril dejstvo, da bi indikacija morala biti hipertenzija ter uporaba zdravila kot dodatnega zdravljenja, kadar odpove sta obe monoterapiji.

Kombinacija ramiprila 2,5 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg je povzročila večji padec krvnega tlaka kot zdravljenje s posamezno zdravilo učinkovino, kombinacija 5 mg/25 mg pa je imela za posledico boljše zdravilne učinke kot podvojitev odmerka ramiprila na 10 mg.

Če upoštevamo, da glede varnosti, učinkovitosti in kliničnih neželenih učinkov ni bilo ugotovljenih večjih zadržkov za kombinacijo ramipril/hidroklorotiazid pri bolnikih, ki se niso odzivali samo na hidroklorotiazid ali samo na ramipril, je CHMP za indikacije sprejel naslednji dve usklajeni besedili:

- *zdravljenje hipertenzije,*
- *ta kombinacija fiksni odmerki je indicirana za bolnike, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče primerno nadzorovati samo z ramiprilom ali samo s hidroklorotiazidom.*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

CHMP je razpravljal o področjih, na katerih je prišlo do razhajanj pri priporočilih glede odmerka. V večini primerov je bil začetni priporočen odmerek enak, vendar so obstajale razlike glede nadaljnje titracije (glede pogostnosti povečanja in največjega dnevnega odmerka). CHMP je poleg tega ugotovil tudi, da za korake titracije kombiniranega zdravila obstajajo omejeni podatki o preskušanju. Odbor CHMP je sprejel usklajeno besedilo:

Odmerek je treba prilagoditi posamezniku skladno z njegovim profilom (glejte poglavje 4.4) in nadzorom krvnega tlaka. Dajanje fiksne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida se navadno priporoča po titraciji odmerka z eno od posameznih zdravilnih učinkovin.

Zdravilo Tritazide in z njim povezana imena je treba začeti jemati pri najnižjem odmerku, ki je na voljo. Če je potrebno, se lahko odmerek počasi povečuje, dokler se ne doseže ciljnega krvnega tlaka. Največja dovoljena odmerka sta 10 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida dnevno.

4.3 Kontraindikacije

Večina kontraindikacij je povezanih z uporabo ramiprila kot sestavine zdravila Tritazide. Te kontraindikacije so razširjene s kontraindikacijami za *hidroklorotiazid*. CHMP je ugotovil, da so bile nekatere kontraindikacije v lokalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila (kot so akutna hipertenzija ali primarni aldosteronizem) dejansko neindikacije.

CHMP je sprejel naslednje usklajeno besedilo:

- *Preobčutljivost na zdravilno učinkovino na katerobkoli od pomožnih snovi ali druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 6.1).*
- *Anamneza angioedema (dednega, idiopatičnega ali zaradi predhodnega angioedema z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti receptorjev angiotenzina II).*
- *Zunajtelesna zdravljenja, pri katerih pride do stika krvi z negativno naelektrenimi površinami (glejte poglavje 4.5).*
- *Znatna obojestranska stenoza renalne arterije ali stenoza renalne arterije pri eni sami delujoči ledvici.*

- 2. in 3. tromesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Močno poslabšana ledvična funkcija, kjer je očistek kreatinina pri nedializiranih bolnikih manjši od 30 ml/min.
- Klinično pomembne motnje elektrolitov, ki lahko poslabšajo zdravljenje z zdravilom TRITAZIDE (glejte poglavje 4.4).
- Močno poslabšana jetrna funkcija, hepatična encefalopatija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

CHMP je v ta odstavek vključil opozorilo o primarnem hiperaldosterizmu, zato je sprejel naslednje usklajeno besedilo: *Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ne predstavlja zdravljenja prve izbire za primarni hiperaldosteronizem. Če se ramipril in hidroklorotiazid uporabi pri bolniku s primarnim hiperaldosteronizmom, potem je potrebno pozorno spremljanje ravni kalija v plazmi.*

CHMP je poleg tega vključil tudi nova opozorila za: nosečnost, kirurške posege, elektrolitske motnje in kašelj.

4.5 Medsebojno delovanje

CHMP je podprl trenutno veljaven seznam zdravil, ki medsebojno delujejo z zdravilom Tritazide, ali bi do tega utegnilo priti, vključno z dodatnim besedilom, ki je poudaril toksičnost litija.

4.6 Nosečnost in dojenje

CHMP je priporočil kontraindikacijo samo za drugo in tretje tromesečje nosečnosti. To je skladno s priporočilom delovne skupine za farmakovigilanco odbora CHMP v povezavi z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze med nosečnostjo.

Evropska komisija je odločbo izdala dne 6. marca 2009.

Poročevalec:	Dr. Ian Hudson (UK)
Soporočevalec:	Prof. János Borvendég (HU)
Datum začetka napotitvenega postopka:	24. januar 2008
Odgovori družbe, poslani dne:	28. april 2008, 24. oktober 2008
Datum izdaje mnenja:	18. december 2008