

London, den 18. marts 2009
Ref. dok. EMEA/202960/2009

**Spørgsmål og svar vedrørende indbringelsesproceduren for
Tritacetabletter og hårde kapsler indeholdende
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg og 10 mg**

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en vurdering af Tritace. EMA's Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) er af den opfattelse, at der er behov for at harmonisere ordinationsoplysningerne for Tritace i Den Europæiske Union (EU) og Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS).

Vurderingen fandt sted inden for rammerne af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30¹.

Hvad er Tritace?

Tritace bruges til behandling af hypertension og symptomatisk hjerteinsufficiens. Tritace bruges også til at forebygge kardiovaskulære sygdomme hos patienter, som er i risikogruppen for kardiovaskulære sygdomme (såsom patienter, der allerede lider af koronararteriesygdom) og til at forebygge hjerteanfald (akut myokardieinfarkt) hos patienter, som allerede har haft et hjerteanfald. Det aktive stof i Tritace, ramipril, er en angiotensinkonverterende enzym(ACE)-hæmmer. ACE-hæmmere sænker produktionen af angiotensin II, som er en kraftig vasokonstriktor (et stof, der forsnævrer blodkarrene). Når angiotensin II-produktionen falder, afslappes og udvides blodkarrene. Dette bevirker, at hjertet lettere kan pumpe blod, og blodgennemstrømningen øges, fordi der pumpes mere blod ind i og igennem større passager.

Tritace har været godkendt i EU siden 1989, først i Frankrig dernæst i følgende lande: Østrig, Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Nederlandene, Norge, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien, Sverige og Det Forenede Kongerige.

Tritace findes muligvis også i EU og EØS under følgende andre handelsbetegnelser: Triatec, Triatec Hope, Cardace, Delix, Delix Protect, Delix Protect Startset, Delix P, Ramipril Winthrop, Ramipril Prevent, Loavel, Ramiwin, Ramipril Medgenerics, Ramilich, Tritace Titration, Acovil, Tritace Mite, Triateckit, Ramikit, Hypren, Ramace, Vesdil, Vesdil Protect, Ramipril-Zentiva, Unipril, Quark, Zenra og Pramace. Det markedsføres af virksomheden Sanofi-aventis.

Hvorfor blev Tritace vurderet igen?

Tritace er godkendt i EU efter nationale procedurer. Dette har medført afvigelser i lægemidlets anvendelsesmåde i medlemsstaterne, som det fremgår af forskelle i produktresuméer, etiketter og indlægssedler i de lande, hvor lægemidlet markedsføres. Det er blevet bestemt af den humanmedicinske koordineringsgruppe for gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (CMD(h)), at Tritace bør harmoniseres.

Den 3. januar 2008 henviste Europa-Kommissionen sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) med henblik på harmonisering af markedsføringstilladelserne for Tritace i EU og EØS.

¹ Artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, indbringelse på baggrund af divergerende nationale beslutninger i medlemsstaterne.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

På grundlag af de fremlagte oplysninger og den faglige drøftelse i udvalget var CHMP af den opfattelse, at produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen skulle harmoniseres inden for EU.

De harmoniserede områder omfatter:

4.1 Terapeutiske indikationer

- CHMP vedtog indikationen: *Behandling af hypertension.*
- I betragtning af indikationen for hjerterinsufficiens medtog CHMP de tidligere henvisninger af sager vedrørende harmonisering for andre ACE-hæmmere (enalapril, perindopril og lisinopril) i sine overvejelser og vedtog indikationen: *Behandling af symptomatisk hjerterinsufficiens.*
- CHMP diskuterede også indikationerne for behandling af kardiovaskulær sekundær profylakse og primær profylakse hos højrisikopatienter og godkendte den harmoniserede indikation: *Kardiovaskulær profylakse: nedsættelse af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med: i) manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (anamnese med koronar hjertesygdom, slagtilfælde eller perifer vaskulær sygdom) eller ii) diabetes med mindst én kardiovaskulær risikofaktor.*
- For den sekundære profylakse efter myokardieinfarkt hos patienter med hjerterinsufficiens godkendte CHMP den harmoniserede indikation: *Sekundær profylakse efter akut myokardieinfarkt: nedsættelse af mortalitet af den akutte fase af myokardieinfarkt hos patienter med kliniske tegn på hjerterinsufficiens, når behandlingen påbegyndes > 48 timer efter akut myokardieinfarkt.*

CHMP bemærkede endvidere, at Tritace i visse lande er indiceret til nyrebeskyttelse. Efter at have diskuteret sagen besluttede CHMP at medtage den harmoniserede indikation: *Behandling af nyresygdom.*

- *Begyndende glomerulær diabetisk nefropati defineret ved tilstedeværelse af mikroalbuminuri*
- *Manifest glomerulær diabetisk nefropati defineret ved makroproteinuri hos patienter med mindst én kardiovaskulær risikofaktor*
- *Manifest glomerulær ikkediabetisk nefropati defineret som makroproteinuri $\geq 3\text{g/dag}$*

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

CHMP drøftede de områder, hvor der var afvigelser i doseringsvejledningen for den enkelte indikation: For hver indikation indeholder doseringsanvisningen startdosis, titreringsskema, vedligeholdelsesdosis og maksimumdosis.

4.3 Kontraindikationer

CHMP vedtog seks kontraindikationer:

- *Overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne eller nogen andre ACE(angiotensinkonverterende enzym)-hæmmere (se pkt. 6.1)*
- *Anamnese med angioødem (arvet, idiopatisk eller tidligere angioødem med ACE-hæmmere eller AIIA (angiotensin II-receptorantagonister))*
- *Ekstrakorporale behandlinger, som medfører kontakt med blod med negativt ladede overflader (se pkt. 4.5)*
- *Signifikant bilateral nyrearteriestenose eller nyrearteriestenose i en enkelt fungerende nyre*
- *Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)*
- *Ramipril må ikke anvendes til hypotensivt eller hæmodynamisk ustabile patienter.*

CHMP bemærkede, at der var kontraindikationer i et eller flere lokale produktresuméer. CHMP besluttede at tilføje en syvende kontraindikation: *Ramipril må ikke anvendes til hypotensivt eller hæmodynamisk ustabile patienter.*

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CHMP besluttede at tilføje følgende harmoniserede formulering i dette afsnit:

- *Graviditet: ACE-hæmmere såsom ramipril eller angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) bør ikke opstartes under graviditet. Medmindre fortsat ACE-hæmmer-/AIIRA-terapi skønnes nødvendig, skal patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med bedre sikkerhedsprofiler for brug under graviditet. Når graviditeten påvises, skal behandling med ACE-hæmmere/AIIRA øjeblikkeligt ophøre, og alternativ behandling skal om nødvendigt igangsættes (se pkt 4.3 og 4.6).*
- *Hypotension og nyredysfunktion efter akut myokardieinfarkt forekom hyppigere med ramipril end placebo i målpopulationen i AIRE-undersøgelsen. Derfor besluttede CHMP at tilføje formuleringen: Forbigående eller vedvarende hjerteinsufficiens efter myokardieinfarkt.*
- *Operation: Det anbefales, at behandling med angiotensinkonverterende enzymhæmmere, såsom ramipril, bør ophøre én dag før operationen, såfremt det er muligt.*
- *Hyperkaliæmi*
- *Neutropeni/agranulocytose*
- *Hoste.*

4.6 Graviditet og amning

CHMP anbefalede kun en kontraindikation for graviditetens andet og tredje trimester. Dette er i overensstemmelse med anbefalingen fra CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning i forbindelse med brug af ACE-hæmmere under graviditet.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 6. marts 2009.

Rapportør:	Dr. Ian Hudson (Det Forenede Kongerige)
Medrapportør:	Prof. János Borvendég (Ungarn)
Startdato for indbringelse:	24. januar 2008
Dato for virksomhedens svar:	28. april 2008, 24. oktober 2008
Dato for udtalelse:	18. december 2008