

London, den 18. marts 2009
Doc. Ref. EMEA/202985/2009

**Spørgsmål og svar vedrørende indbringelsesproceduren for
Tritazide-tabletter indeholdende ramipril og hydrochlorothiazid
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

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

Vurderingen blev gennemført inden for rammerne af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30¹.

Hvad er Tritazide?

Tritazide indeholder de to aktive stoffer ramipril og hydrochlorothiazid. Ramipril er en ACE-hæmmer (Angiotensin Converting Enzyme). 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. Hydrochlorothiazid (HCTZ) er et diuretikum. Det virker ved at øge urinproduktionen, reducere mængden af væske i blodet og sænke blodtrykket. Tritazide anvendes til behandling af hypertension og er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende alene ved hjælp af ramipril eller hydrochlorothiazid.

Tritazide har været godkendt i EU siden 1993, først i Tyskland dernæst i følgende lande: Østrig, Belgien, Bulgarien, Cypern, Den Tjekkiske Republik, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Luxembourg, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, og Sverige.

Tritazide findes muligvis også i EU og EØS under følgende andre handelsbetegnelser: 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 Idrocloritiiazide, Ramicor D, and Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur og Idroquark. Tritazide markedsføres af virksomheden Sanofi-aventis.

Hvorfor blev Tritazide vurderet igen?

Tritazide 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

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

humanmedicinske koordineringsgruppe for gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (CMD(h)), at Tritazide bør harmoniseres.

Den 18. januar 2008 henviste Europa-Kommissionen sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på harmonisering af markedsføringstilladelserne for Tritazide i EU og EØS.

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 bemærkede, at der var uoverensstemmelser i indikationens ordlyd i de forskellige lande, idet der blev anvendt både "essentiel hypertension", "arteriel hypertension" og "arteriel essentiel hypertension". CHMP påpegede, at indikationen bør være hypertension, og som tillægsbehandling efter mislykket monoterapi.

Kombinationen ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg medførte større fald i blodtrykket end behandling med individuelle komponenter, og kombinationen af 5 mg/25 mg havde en bedre terapeutisk effekt, end når dosis af ramipril blev fordoblet til 10 mg.

I betragtning af at der ikke kan påvises nogen større problemer i forhold til sikkerhed, effekt og kliniske bivirkninger i forbindelse med kombinationen ramipril/HCTZ hos patienter, der ikke responderer på HCTZ og ramipril alene, vedtog CHMP følgende to harmoniserede formuleringer af indikationer:

- *Behandling af hypertension*
- *Denne fastdosiskombination er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af ramipril eller hydrochlorothiazid alene.*

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

CHMP drøftede de områder, hvor der var afvigelser i doseringsvejledningen. I de fleste tilfælde var den anbefalede startdosis den samme, men der var forskelle i forbindelse med den efterfølgende titrering (både i forhold til hyppighed af øgning og maksimal daglig dosis). CHMP bemærkede endvidere, at der kun i begrænset omfang findes forsøgsdata vedrørende titreringsprocessen for denne kombination. CHMP vedtog følgende harmoniserede formulering:

Dosis skal fastlægges efter individuel vurdering af patientprofilen (se pkt. 4.4) og blodtryksskontrol.

Behandling med den faste kombination af ramipril og hydrochlorothiazid anbefales sædvanligvis efter dosistitrering med en af de individuelle komponenter.

Tritazide og tilknyttede navne bør påbegyndes ved den lavest mulige dosis. Om nødvendigt kan dosis gradvis øges for at opnå det ønskede blodtryk. De maksimale tilladte doser er 10 mg ramipril og 25 mg hydrochlorothiazid dagligt.

4.3 Kontraindikationer

Størstedelen af kontraindikationerne vedrører brugen af ramipril som komponent i Tritazide. De er udvidet til også at omfatte kontraindikationerne for HCTZ. CHMP bemærkede, at nogle af kontraindikationerne i lokale produktresuméer (såsom akut hypertension og primær aldosteronisme) faktisk var ikke-indikationer.

CHMP vedtog følgende harmoniserede formulering:

- *Overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne eller andre ACE-hæmmere (Angiotensin Converting Enzyme) (se pkt. 6.1).*
- *Tidligere angioødem (arvet, idiopatisk eller som følge af tidligere angioødem med ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)).*

- *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)*
- *Amning (se pkt. 4.6)*
- *Svært nedsat nyrefunktion med en kreatininclearance på under 30 ml/min. hos patienter, der ikke er i dialysebehandling*
- *Klinisk relevante elektrolytforstyrrelser, som kan forværre den efterfølgende behandling med TRITAZIDE (se pkt. 4.4)*
- *Svært nedsat leverfunktion, leverencefalopati.*

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CHMP inkluderede i denne runde advarslen om primær hyperaldosteronisme og vedtog derfor den følgende harmoniserede formulering: *Kombinationen af ramipril og hydrochlorothiazid udgør ikke et behandlingstilbud mod primær hyperaldosteronisme. Hvis ramipril og hydrochlorothiazid anvendes til en patient med primær hyperaldosteronisme, kræver det omhyggelig overvågning af kalium-plasma-niveauet.*

CHMP inkluderede endvidere nye advarsler vedrørende: graviditet, kirurgisk behandling, elektrolytforstyrrelser og hoste.

4.5 Interaktion

CHMP godkendte den aktuelle liste over produkter, som interagerer eller kan interagere med Tritazide, herunder yderligere tekst, som underbygger lithiumtoksicitet.

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 lægemiddellovervågning i forbindelse med brug af ACE-hæmmere under graviditet.

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

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