

**Fragen und Antworten zum Befassungsverfahren für
Tritace Tabletten und Hartkapseln mit
Ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg und 10 mg**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat eine Prüfung von Tritace abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Fachinformation für Tritace in der Europäischen Union (EU) und im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) harmonisiert werden muss.

Die Prüfung wurde im Zuge eines Verfahrens gemäß Artikel 30 durchgeführt¹.

Was ist Tritace?

Tritace wird zur Behandlung von Hypertonie und symptomatischer Herzinsuffizienz angewendet. Tritace wird auch zur Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (wie z. B. Patienten, die bereits an koronarer Herzkrankheit leiden) und zur Vorbeugung eines weiteren Herzinfarktes (akuten Myokardinfarktes [MI]) bei Patienten, die bereits einen Herzinfarkt hatten, angewendet. Der Wirkstoff in Tritace, Ramipril, ist ein Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer). ACE-Hemmer verringern die Produktion von Angiotensin II, einem starken Vasokonstriktor (ein Stoff, der die Blutgefäße verengt). Wenn weniger Angiotensin II gebildet wird, entspannen und erweitern sich die Blutgefäße. Dadurch kann das Herz das Blut leichter durch den Körper pumpen, und die Durchblutung verbessert sich, weil mehr Blut durch die großen Blutgefäße gepumpt wird.

Tritace ist in der EU seit 1989 zugelassen, zuerst in Frankreich und dann in den folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Bulgarien, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Finnland, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakische Republik, Slowenien, Spanien, Schweden und Vereinigtes Königreich.

Tritace kann in der EU und im EWR auch unter den folgenden anderen Handelsnamen erhältlich sein: 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, Pramace. Das Arzneimittel wird von dem Unternehmen Sanofi-aventis vermarktet.

Warum wurde Tritace überprüft?

Tritace ist in der Europäischen Union (EU) nach einzelstaatlichen Verfahren zugelassen. Die Folge waren Abweichungen zwischen den Mitgliedstaaten bei der Art und Weise, wie das Arzneimittel angewendet werden kann. Dies zeigen die Unterschiede in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC), den Etikettierungen und den Packungsbeilagen in den Ländern, in denen das Arzneimittel in Verkehr ist. Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMD(h)) stellte fest, dass Tritace einer Harmonisierung bedarf.

¹ Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung: Verfahren aufgrund von abweichenden Entscheidungen der Mitgliedstaaten

Am 3. Januar 2008 befasste die Europäische Kommission den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) mit der Angelegenheit, um die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Tritace in der EU und im EWR zu harmonisieren.

Was sind die Schlussfolgerungen des CHMP?

Der CHMP war in Anbetracht der eingereichten Daten und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss der Ansicht, dass die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierungen und die Packungsbeilagen EU-weit harmonisiert werden sollten.

Die folgenden Bereiche wurden harmonisiert:

4.1 Anwendungsgebiete

- Der CHMP einigte sich auf die Indikation: *Behandlung der Hypertonie.*
- Bei der Überprüfung der Indikation der Herzinsuffizienz berücksichtigte der CHMP frühere Harmonisierungsverfahren für andere ACE-Hemmer (Enalapril, Perindopril und Lisinopril) und einigte sich auf die Indikation: *Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.*
- Der CHMP erörterte auch die Indikationen der kardiovaskulären Sekundärprävention und der Primärprävention bei Hochrisikopatienten und stimmte der folgenden harmonisierten Indikation zu: *Kardiovaskuläre Prävention: Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit: i) manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese) oder ii) Diabetes und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor.*
- Für die Sekundärprävention nach Myokardinfarkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz empfahl der CHMP die folgende harmonisierte Indikation: *Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt: Senkung der Mortalität in der akuten Phase des Myokardinfarktes bei Patienten mit klinischen Zeichen von Herzinsuffizienz, wenn die Behandlung >48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt eingeleitet wird.*

Der CHMP stellte außerdem fest, dass Tritace in einigen Ländern für die Indikation der Nephroprotektion zugelassen war. Nach eingehender Erörterung einigte sich der CHMP auf die Aufnahme der folgenden harmonisierten Indikation: *Behandlung von Nierenerkrankungen*

- *Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie, definiert durch das Vorhandensein von Mikroalbuminurie*
- *Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie, definiert durch Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor*
- *Manifeste glomeruläre nichtdiabetische Nephropathie, definiert durch Makroproteinurie \geq 3 g/Tag*

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der CHMP erörterte die Bereiche, in denen eine Abweichung bei den Dosierungsempfehlungen für die einzelnen Indikationen festgestellt wurde: Für jede Indikation wird unter Dosierung die Anfangsdosis, das Titrationsschema, die Erhaltungsdosis und die Höchstdosis angegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Der CHMP empfahl sechs Gegenanzeigen:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme-)Hemmer (siehe Abschnitt 6.1)*
- *Angioödem (hereditär, idiopathisch oder im Zusammenhang mit ACE-Hemmern oder AIIRA (Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)) in der Anamnese*
- *Extrakorporale Behandlungen, die zu einem Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Oberflächen führen (siehe Abschnitt 4.5)*
- *Erhebliche beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose in einer einzelnen funktionierenden Niere*

- *Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)*
- *Ramipril darf bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen nicht angewendet werden.*

Der CHMP stellte Kontraindikationen in einer oder mehreren lokalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels fest. Der CHMP einigte sich auf die Aufnahme einer siebten Kontraindikation: *Ramipril darf bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen nicht angewendet werden.*

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der CHMP beschloss, in diesen Abschnitt den folgenden harmonisierten Wortlaut aufzunehmen:

- *Schwangerschaft: Während der Schwangerschaft sollte keine Behandlung mit ACE-Hemmern wie z. B. Ramipril oder mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) begonnen werden. Sofern das Fortsetzen der Therapie mit einem ACE-Hemmer/AIIRA nicht als unbedingt notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel mit bewährtem Sicherheitsprofil für eine Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRA sofort abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6)*
- *In der AIRE-Studie traten in der Zielpopulation mit Ramipril häufiger als mit Placebo Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen nach akutem Myokardinfarkt auf. Deshalb einigte sich der CHMP auf die Aufnahme des folgenden Wortlauts: Vorübergehende oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt*
- *Operationen: Es wird empfohlen, die Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern wie z. B. Ramipril möglichst einen Tag vor der Operation abzusetzen*
- *Hyperkaliämie*
- *Neutropenie/Agranulozytose*
- *Husten*

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Der CHMP empfahl eine Gegenanzeige nur für das zweite und dritte Schwangerschaftsdrittel. Dies steht im Einklang mit der Empfehlung der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz des CHMP zur Anwendung von ACE-Hemmern in der Schwangerschaft.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 6. März 2009.

Berichterstatter:	Dr. Ian Hudson (UK)
Mitberichterstatter:	Prof. János Borvendég (HU)
Datum des Verfahrensbeginns:	24. Januar 2008
Antworten des Unternehmens eingegangen am:	28. April 2008, 24. Oktober 2008
Datum des Gutachtens:	18. Dezember 2008