

Londen, 18 maart 2009
Doc. Ref. EMEA/202972/2009

**Vragen en antwoorden inzake de verwijzing voor
Tritace tabletten en harde capsules met
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg en 10 mg**

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de beoordeling van Tritace afgerond. Diens Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft geconcludeerd dat het nodig is om de voorschrijfinformatie voor Tritace in de Europese Unie (EU) en de Europese Economische Ruimte (EER) te harmoniseren.

De beoordeling werd uitgevoerd ingevolge een verwijzing uit hoofde van artikel 30¹.

Wat is Tritace?

Tritace wordt gebruikt voor de behandeling van hypertensie en symptomatisch hartfalen. Tritace wordt ook gebruikt ter voorkoming van hart- en vaatziekten bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (zoals patiënten die al aan coronaire hartziekte lijden) en ter voorkoming van een volgend hartinfarct (acuut myocardiinfarct [MI]) bij patiënten die al een hartinfarct hebben gehad. De werkzame stof in Tritace, ramipril, is een angiotensineconverterend-enzymremmer (ACE-remmer). ACE-remmers verminderen de productie van angiotensine II, een krachtige vasoconstrictor (een stof die de bloedvaten vernauwt). Wanneer de productie van angiotensine II wordt verminderd, ontspannen en verwijden de bloedvaten zich. Hierdoor kan het hart het bloed gemakkelijker rondpompen en neemt de bloedstroom toe, doordat er meer bloed in en door de grotere doorgangen wordt gepompt.

Tritace is sinds 1989 in de EU toegelaten, eerst in Frankrijk en vervolgens in de volgende landen: België, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden.

Tritace kan in de EU en de EER ook onder andere merknamen verkrijgbaar zijn: 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 en Pramace. Het bedrijf dat het middel op de markt brengt, is Sanofi-aventis.

Waarom werd Tritace beoordeeld?

Tritace is in de Europese Unie (EU) goedgekeurd via nationale procedures. Dit heeft geleid tot verschillen tussen lidstaten wat betreft de wijze waarop het geneesmiddel kan worden gebruikt. Deze verschillen komen terug in de samenvattingen van de productkenmerken, de etiketteringen en de bijsluiters in de landen waar het geneesmiddel in de handel is gebracht. De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)) heeft vastgesteld dat Tritace dient te worden geharmoniseerd.

Op 3 januari 2008 verwees de Europese Commissie de zaak naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) om de vergunningen voor het in de handel brengen van Tritace in de EU en de EER te harmoniseren.

¹ Artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, verwijzing op grond van onderling afwijkende besluiten genomen door de lidstaten.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

In het licht van de ingediende gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité was het CHMP van oordeel dat de samenvattingen van de productkenmerken, etiketteringen en bijsluiters in de gehele EU dienden te worden geharmoniseerd.

De geharmoniseerde delen zijn:

4.1 Therapeutische indicaties

- Het CHMP keurde de volgende indicatie goed: *Behandeling van hypertensie.*
- Bij het beoordelen van de indicatie voor hartfalen hield het CHMP rekening met eerdere harmonisatieverwijzingen voor andere ACE-remmers (enalapril, perindopril en lisinopril) en keurde het de volgende indicatie goed: *Behandeling van symptomatisch hartfalen.*
- Het CHMP besprak ook de indicaties voor cardiovasculaire secundaire preventie en voor primaire preventie bij patiënten met een verhoogd risico, en keurde de volgende geharmoniseerde indicatie goed: *Cardiovasculaire preventie: verlaging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met: i) manifeste atherotrombotische hart- en vaatziekten (voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, herseninfarct of perifere vaatlijden) of ii) diabetes met ten minste één cardiovasculaire risicofactor.*
- Voor de secundaire preventie na een myocardinfarct bij patiënten met hartfalen keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie goed: *Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct: verlaging van mortaliteit door de acute fase van myocardinfarct bij patiënten met klinische verschijnselen van hartfalen wanneer de behandeling >48 uur na het acute myocardinfarct wordt gestart.*

Het CHMP merkte ook op dat Tritace in enkele landen een indicatie voor nierbescherming had. Na overleg keurde het CHMP opname van de volgende geharmoniseerde indicatie goed: *Behandeling van nierinsufficiëntie*

- *Beginnende glomerulaire diabetische nefropathie, zoals gedefinieerd door de aanwezigheid van microalbuminurie.*
- *Manifeste glomerulaire diabetische nefropathie, zoals gedefinieerd door macroproteïnurie bij patiënten met ten minste één cardiovasculaire risicofactor.*
- *Manifeste glomerulaire niet-diabetische nefropathie, zoals gedefinieerd door macroproteïnurie ≥ 3 g/dag.*

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het CHMP besprak per indicatie de gebieden waarop een verschil in de dosisaanbevelingen werd gevonden. Voor elke indicatie werd de dosering aangegeven als startdosis, titratieschema, onderhoudsdosis en maximumdosis.

4.3 Contra-indicaties

Het CHMP keurde zes contra-indicaties goed:

- *Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor enige andere angiotensineconverterend-enzymremmer (ACE-remmer) (zie rubriek 6.1).*
- *Voorgeschiedenis van angio-oedeem (erfelijk, idiopathisch of als gevolg van eerder angio-oedeem bij gebruik van ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten [AIIRA's]).*
- *Extracorporele behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).*
- *Significante bilaterale nierarteriestenose of nierarteriestenose bij slechts één functionerende nier.*
- *Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).*
- *Ramipril mag niet worden gebruikt door hypotensieve of hemodynamisch instabiele patiënten.*

Het CHMP merkte op dat er contra-indicaties waren die in een of meer lokale samenvattingen van de productkenmerken voorkwamen. Het CHMP besloot een zevende contra-indicatie toe te voegen: *Ramipril mag niet worden gebruikt door hypotensieve of hemodynamisch instabiele patiënten.*

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het CHMP besloot in deze rubriek de volgende geharmoniseerde bewoordingen op te nemen:

- *Zwangerschap: het gebruik van ACE-remmers als ramipril en van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van behandeling met een ACE-remmer of AIIRA als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden, overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt geconstateerd, dient de behandeling met ACE-remmers/AIIRA's onmiddellijk te worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).*
- *Hypotensie en nierdisfunctie na een acuut myocardinfarct kwamen in de doelpopulatie van het AIRE-onderzoek bij gebruik van ramipril vaker voor dan bij gebruik van placebo. Daarom besloot het CHMP tot opname van de volgende bewoordingen: Tijdelijk of persisterend hartfalen na een myocardinfarct.*
- *Operatie: het wordt aanbevolen behandeling met angiotensineconverterend-enzymremmers als ramipril zo mogelijk één dag voor de operatie stop te zetten.*
- *Hyperkaliëmie.*
- *Neutropenie/agranulocytose.*
- *Hoesten.*

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP heeft alleen een contra-indicatie voor het tweede en derde trimester van de zwangerschap aanbevolen. Dit is in overeenstemming met de aanbeveling van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het CHMP met betrekking tot het gebruik van ACE-remmers tijdens de zwangerschap.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 6 maart 2009 gepubliceerd.

Rapporteur:	Dr. Ian Hudson (UK)
Corapporteur:	Prof. János Borvendég (HU)
Begindatum verwijzing:	24 januari 2008
Antwoorden firma verstrekt op:	28 april 2008, 24 oktober 2008
Adviesdatum:	18 december 2008