

Londen, 18 maart 2009
Doc. Ref. EMEA/202997/2009

**Vragen en antwoorden inzake de verwijzing voor
Tritazide-tabletten met ramipril en hydrochloorthiazide
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de beoordeling van Tritazide afgerond. Diens Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft geconcludeerd dat het nodig is om de voorschrijfinformatie voor Tritazide 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 Tritazide?

Tritazide bevat twee werkzame stoffen, ramipril en hydrochloorthiazide. 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. Hydrochloorthiazide (HCTZ) is een diureticum. Het verhoogt de urineproductie, waardoor de hoeveelheid vocht in het bloed afneemt en de bloeddruk daalt. Tritazide wordt gebruikt voor de behandeling van hypertensie en is geïndiceerd voor patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gehouden met ramipril alleen of hydrochloorthiazide alleen.

Tritazide is sinds 1993 in de EU toegelaten, eerst in Duitsland en vervolgens in de volgende landen: België, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Luxemburg, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Tsjechië en Zweden.

Tritazide kan in de EU en de EER ook onder andere merknamen verkrijgbaar zijn: 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, Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur en Idroquark. Het bedrijf dat Tritazide op de markt brengt, is Sanofi-aventis.

Waarom werd Tritazide beoordeeld?

Tritazide 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

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

wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)) heeft vastgesteld dat Tritazide dient te worden geharmoniseerd.

Op 18 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 Tritazide in de EU en de EER te harmoniseren.

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 ontdekte inconsistenties in de bewoordingen van de indicatie tussen de verschillende landen, waarbij termen als ‘essentiële hypertensie’, ‘arteriële hypertensie’ en ‘arteriële essentiële hypertensie’ werden gebruikt. Het CHMP benadrukte het feit dat Tritazide moet zijn geïndiceerd voor hypertensie en als aanvullende therapie wanneer geen van beide middelen als monotherapie is aangeslagen.

De combinatie ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg leidde tot een sterkere verlaging van de bloeddruk dan de behandeling met de afzonderlijke bestanddelen en de combinatie 5 mg/25 mg had een beter therapeutisch effect dan verdubbeling van de dosis ramipril naar 10 mg.

Gezien het feit dat er geen belangrijke bedenkingen waren met betrekking tot de veiligheid, werkzaamheid en klinische bijwerkingen van de combinatie ramipril/HCTZ bij patiënten die niet op HCTZ en ramipril alleen reageerden, keurde het CHMP de volgende twee geharmoniseerde bewoordingen voor indicaties goed:

- *Behandeling van hypertensie*
- *Deze vaste dosiscombinatie is geïndiceerd voor patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gehouden met ramipril alleen of hydrochloorthiazide alleen.*

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het CHMP besprak de gebieden waarop een verschil in de dosisaanbevelingen werd gevonden. In de meeste gevallen was de aanbevolen startdosis gelijk, maar waren er verschillen in de hierop volgende titratie (zowel wat betreft de verhogingsfrequentie als wat betreft de maximale dagelijkse dosis). Het CHMP merkte ook op dat er met betrekking tot de titratiestappen voor de combinatie slechts beperkte gegevens uit proeven beschikbaar waren. Het CHMP keurde de volgende geharmoniseerde bewoordingen goed:

De dosis dient individueel te worden ingesteld op basis van het patiëntprofiel (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukbeheersing. De toediening van de vaste combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide wordt doorgaans aanbevolen na doseringstitratie met een van de afzonderlijke bestanddelen.

Tritazide en aanverwante namen moeten worden gestart met de laagst verkrijgbare dosering. Zo nodig kan de dosis stap voor stap worden verhoogd tot de streefbloeddruk wordt bereikt; de maximaal toegestane doses zijn 10 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

4.3 Contra-indicaties

Het merendeel van de contra-indicaties houdt verband met het gebruik van ramipril als bestanddeel van Tritazide. Ze worden aangevuld met de contra-indicaties voor hydrochloorthiazide. Het CHMP merkte op dat sommige contra-indicaties in lokale samenvattingen van de productkenmerken (zoals acute hypertensie of primair aldosteronisme) in feite niet-indicaties waren.

Het CHMP keurde de volgende geharmoniseerde bewoordingen 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 rubriek 4.4 en 4.6).*
- *Borstvoeding (zie rubriek 4.6).*
- *Ernstig gestoorde nierfunctie met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min bij niet-gedialyseerde patiënten.*
- *Klinisch relevante elektrolytenstoornissen die na behandeling met Tritazide kunnen verslechteren (zie rubriek 4.4).*
- *Ernstig gestoorde leverfunctie, hepatische encefalopathie.*

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In deze rubriek nam het CHMP een waarschuwing op met betrekking tot primair hyperaldosteronisme en keurde hiervoor de volgende geharmoniseerde bewoordingen goed: *De combinatie ramipril + hydrochloorthiazide is geen behandeling die bij primair hyperaldosteronisme de voorkeur verdient. Als de combinatie ramipril + hydrochloorthiazide wordt gebruikt voor een patiënt met primair hyperaldosteronisme, is een zorgvuldige controle van de kaliumspiegel in plasma vereist.* Het CHMP nam ook nieuwe waarschuwingen op voor zwangerschap, operatie, elektrolytenstoornissen en hoesten.

4.5 Interacties

Het CHMP keurde de huidige lijst met producten die interactie (kunnen) vertonen met Tritazide goed en voegde aanvullende tekst over lithiumtoxiciteit toe.

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