



London den 18 mars 2009
Dok.ref. EMEA/202957/2009

**Frågor och svar om hänskjutningsförfarandet för
Tritace tabletter och hårda kapslar innehållande
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg**

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har avslutat en granskning av Tritace. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) kom fram till att forskrivningsinformationen för Tritace behöver harmoniseras inom Europeiska unionen (EU) och Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES).

Granskningen genomfördes i enlighet med ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 30¹.

Vad är Tritace?

Tritace används för att behandla hypertoni (förhöjt blodtryck) och symptomatisk hjärtsvikt. Tritace används även för att förhindra kardiovaskulära sjukdomar hos patienter med kardiovaskulär risk (såsom patienter som redan har kranskärslssjukdomar) och för att förhindra fler hjärtattacker (akut myokardinfarkt [MI]) hos patienter som redan drabbats av en sådan. Den aktiva substansen i Tritace, ramipril, är en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare). ACE-hämmare sänker produktionen av angiotensin II, en kraftfull vasokonstriktor (en kärlsammandragande substans). När produktionen av angiotensin II sänks slappnar blodkärlen av och vidgas. Detta gör att hjärtat kan pumpa blod lättare och att blodflödet ökar på grund av att mer blod pumpas in i och genom större passager.

Tritace har varit godkänt inom EU sedan 1989, först i Frankrike och sedan i följande länder: Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Frankrike, Grekland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike .

Tritace kan även finnas inom EU och EES under andra namn: 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. Företaget som marknadsför läkemedlet är Sanofi-aventis

Varför granskades Tritace?

Tritace har godkänts inom Europeiska unionen (EU) genom nationella förfaranden. Detta har resulterat i skillnader mellan medlemsstaterna i hur läkemedlet kan användas, vilket märks genom de skillnader som observerats i produktresuméer, märkning och bipacksedlar i de länder där läkemedlet marknadsförs. Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) har fastställt att Tritace behöver harmoniseras.

Den 3 januari 2008 hänsköt Europeiska kommissionen ärendet till Kommittén för humanläkemedel (CHMP) för harmonisering av godkännandena för försäljning för Tritace inom EU och EES.

¹ Artikel 30 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, hänskjutande på grund av olika beslut som fattats av medlemsstater.

Vilka är CHMP:s slutsatser?

Mot bakgrund av inlämnade data och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén ansåg CHMP att produktresuméerna, märkningen och bipacksedlarna skulle harmoniseras inom EU.

De områden som harmoniserats är:

4.1 Terapeutiska indikationer

- CHMP godkände indikationen: *Behandling av hypertoni.*
- När man diskuterade indikationerna vid hjärtsvikt tog CHMP hänsyn till tidigare harmoniseringshänskjutanden för andra ACE-hämmare (enalapril, perindopril och lisinopril), och godkände indikationen: *Behandling av symptomatisk hjärtsvikt.*
- CHMP diskuterade också indikationerna vid behandling av kardiovaskulär sekundärprevention, och primärprevention hos högriskpatienter, och godkände den harmoniserade indikationen: *Kardiovaskulär prevention: reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos patienter med: i) manifest aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (tidigare koronar hjärtsjukdom eller slaganfall, eller perifer vaskulär sjukdom) eller ii) diabetes med minst en kardiovaskulär riskfaktor.*
- För sekundärprevention efter myokardinfarkt hos patienter med hjärtsvikt godkände CHMP följande harmoniserade indikation: *Sekundärprevention efter akut myokardinfarkt: reduktion av mortalitet från den akuta fasen vid myokardinfarkt hos patienter med kliniska tecken på hjärtsvikt vid början >48 timmar efter akut myokardinfarkt.*

CHMP observerade även att Tritace hade en indikation för nefroprotektion i vissa länder. Efter diskussioner godkände CHMP följande harmoniserade indikation: *Behandling av njursjukdom*

- *Begynnande glomerulär diabetisk nefropati fastställd genom förekomst av mikroalbuminuri*
- *Manifest glomerulär diabetisk nefropati fastställd genom makroproteinuri hos patienter med minst en kardiovaskulär riskfaktor*
- *Manifest glomerulär icke-diabetisk nefropati definierad av makroproteinuri $\geq 3\text{g/dag}$*

4.2 Dosering och administreringsätt

CHMP diskuterade de områden där det förekom skillnader i dosrekommendationer per indikation: För varje rekommendation presenteras doseringen i form av startdos, titreringsschema, underhållsdos och maxdos.

4.3 Kontraindikationer

CHMP godkände sex kontraindikationer:

- *Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnena eller någon annan ACE-hämmare (se avsnitt 6.1)*
- *Tidigare angioödem (ärfligt, idiopatiskt eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller AIIRAs (angiotensin-II-receptorantagonister))*
- *Extrakorporeala behandlingar som leder till att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)*
- *Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i en enda fungerande njure*
- *2:a och 3:e graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)*
- *Ramipril får inte ges till patienter med hypotona eller hemodynamiskt ostabila tillstånd.*

CHMP observerade att det förelåg kontraindikationer i en eller flera lokala produktresuméer. CHMP beslutade att lägga till en sjunde kontraindikation: *Ramipril får inte ges till patienter med hypotona eller hemodynamiskt ostabila tillstånd.*

4.4 Varningar och försiktighetsmått

I detta avsnitt beslutade CHMP att inkludera följande harmoniserade formulering:

- *Graviditet: ACE-hämmare som ramipril, eller angiotensin-II-receptorantagonister (AIIRAs) ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIRAs anses vara livsnödvändig ska patienter som planerar graviditet byta till alternativ antihyperton behandling som har en fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid fastställd graviditet ska behandling med ACE-hämmare/AIIRAs genast avbrytas och vid behov ska alternativ behandling sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.6).*
- *Hypotoni och renal dysfunktion efter akut myokardinfarkt förekom oftare med ramipril än med placebo i målpopulationen i AIRE-studien. Därför beslutade CHMP att inkludera följande formulering: Övergående eller bestående hjärtsvikt efter myokardinfarkt*
- *Operation: Man rekommenderar att behandling med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) som ramipril ska avbrytas en dag före operation när så är möjligt.*
- *Hyperkalemi*
- *Neutropeni/agranulocytos*
- *Hosta*

4.6 Graviditet och amning

CHMP rekommenderade en kontraindikation för endast den andra och tredje graviditetstrimestern. Detta stämmer överens med rekommendationen från CHMP:s arbetsgrupp för biverkningsbevakning, PhVWP (Pharmacovigilance Working Party), avseende användning av ACE-hämmare under graviditet.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 6 mars 2009.

Rapportör:	Dr Ian Hudson (UK)
Medrapportör:	Prof János Borvendég (HU)
Startdatum för hänskjutningsförfarandet:	24 januari 2008
Företagets svar lämnades den:	28 april 2008, 24 oktober 2008
Datum för yttrande:	18 december 2008