

London den 18 mars 2009
Dok. Ref. EMEA/202982/2009

**Frågor och svar om hänskjutningsförfarandet för
Tritazide tabletter innehållande ramipril och hydroklorotiazid
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har slutfört en granskning av Tritazide. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) kom fram till att forskrivningsanvisningarna för Tritazide behöver harmoniseras inom Europeiska unionen och Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES).

Granskningen genomfördes i enlighet med ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 30¹.

Vad är Tritazide?

Tritazide innehåller två aktiva substanser, ramipril och hydroklorotiazid. Ramipril är en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare). ACE-hämmare minskar produktionen av angiotensin II, en kraftigt verkande vasokonstriktor (ett kärlsammandragande ämne). När angiotensin II-produktionen minskar, slappnar blodkärlen av och vidgas. Detta underlättar för hjärtat att pumpa runt blodet, och blodflödet ökar till följd av att mera blod pumpas in i och igenom större passager. Hydroklorotiazid (HCTZ) är ett diuretikum. Det verkar genom att öka urinutsöndringen, minska vätskemängden i blodet och sänka blodtrycket. Tritazide används vid behandling av hypertoni och rekommenderas för patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med enbart ramipril eller enbart hydroklorotiazid.

Tritazide har varit godkänt i EU sedan 1993, först i Tyskland och sedan i följande länder: Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Frankrike, Grekland, Irland, Italien, Luxemburg, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike .

Tritazide kan även förekomma under andra namn inom EU och EES: 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 Idroclorotiazide, Ramicor D, and Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur och Idroquark. Tritazide marknadsförs av Sanofi-aventis.

Varför granskades Tritazide?

Tritazide 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 Tritazide behöver harmoniseras.

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

Den 18 januari 2008 hänsköt Europeiska kommissionen ärendet till Kommittén för humanläkemedel (CHMP) för harmonisering av godkännandena för försäljning av Tritazide inom EU och EES.

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 har harmoniserats är:

4.1 Terapeutiska indikationer

CHMP noterade en bristande överensstämmelse i formuleringen av indikationen i de olika länderna, med användning av bland annat termerna "essentiell hypertoni", "arteriell hypertoni" och "arteriell essentiell hypertoni". CHMP poängterade att indikationen ska vara hypertoni, och som tilläggsbehandling när all slags monoterapibehandling har misslyckats.

Kombinationen ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg ledde till en större reduktion av blodtrycket än vad behandlingen med individuella komponenter gjorde, och kombinationen 5 mg/25 mg gav en bättre terapeutisk effekt än fördubblingen av dosen ramipril till 10 mg.

Med tanke på att det inte föreligger någon grund för oro beträffande säkerhet, effektivitet och kliniskt oönskade effekter av kombinationen ramipril/HCTZ hos patienter som inte svarat på behandling med enbart HCTZ eller ramipril, har CHMP godkänt följande två harmoniserade formuleringar för indikationer:

- *Behandling av hypertoni*
- *Den fasta doskombination (FDC) rekommenderas för patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med enbart ramipril eller enbart hydroklorotiazid.*

4.2 Dosering och administreringsätt

CHMP diskuterade de områden där det förekom skillnader i dosrekommendationerna. I de flesta fallen var den initiala rekommenderade dosen densamma, men de förekom skillnader när det gällde efterföljande titrering (både i fråga om ökningsfrekvensen och högsta dagliga dos). CHMP noterade också att det fanns begränsade försöksdata om titreringsstegen för kombinationen. CHMP godkände den harmoniserade formuleringen:

Dosen ska anpassas individuellt beroende på patientens profil (se avsnitt 4.4) och blodtryckskontroll. Administrering av den fasta kombinationen av ramipril och hydroklorotiazid rekommenderas i regel efter dostitrering med en av de individuella komponenterna.

Tritazide med synonymer ska påbörjas i lägsta tillgängliga dos. Om det behövs, ska dosen ökas successivt för att uppnå önskat blodtryck. De högsta tillåtna doserna är 10 mg ramipril och 25 mg hydroklorotiazid dagligen.

4.3 Kontraindikationer

De flesta kontraindikationerna är förknippade med användningen av ramipril som innehållsämne i Tritazide. Till dem tillkommer kontraindikationerna för HCTZ. CHMP noterade att några av kontraindikationerna i de lokala produktresuméerna (som till exempel hypertoni eller primär hyperaldosteronism) i själva verket var icke-indikationer.

CHMP godkände följande harmoniserade formulering:

- *Överkänslighet mot det aktiva ämnet, mot något hjälpämne eller mot någon annan ACE-hämmare (angiotensinkonvertashämmare) (se avsnitt 6.1)*

- *Angioödem i anamnesen (hereditärt, idiopatiskt eller till följd av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller ARB (angiotensin II-receptorblockerare))*
- *Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)*
- *Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i en kvarvarande fungerande njure*
- *Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)*
- *Amning (se avsnitt 4.6)*
- *Kraftigt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance under 30 ml/min hos patienter som inte har genomgått dialysbehandling*
- *Kliniskt relevanta elektrolytrubbningar som kan försämrats genom behandling med TRITAZIDE (se avsnitt 4.4)*
- *Kraftigt nedsatt leverfunktion, leverencefalopati*

4.4 Varningar och försiktighetsmått

I detta avsnitt räknade CHMP in varningen om primär hyperaldosteronism, och godkände därför följande harmoniserade formulering: *Kombinationen ramipril + hydroklorotiazid utgör inte förstahandsvalet vid behandling av primär hyperaldosteronism. Om ramipril + hydroklorotiazid används på en patient med primär hyperaldosteronism, krävs det noggrann övervakning av kaliumvärdet i plasman.*

CHMP tog även med nya varningar för: graviditet, operation, elektrolytrubbningar, och hosta.

4.5 Interaktioner

CHMP godkände den befintliga listan över produkter som interagerar eller kan interagera med Tritazide, och bifogade extra text för att framhäva risken för litiumtoxiciteten.

4.6 Graviditet och amning

CHMP rekommenderade en kontraindikation endast under graviditetens andra och tredje trimester. Detta är i linje med vad CHMP:s arbetsgrupp för läkemedelsövervakning rekommenderar om 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