

Londres, 18.03.09  
Doc. Ref. EMEA/202963/2009

**Preguntas y respuestas sobre el procedimiento de arbitraje para  
Tritace comprimidos y cápsulas duras con  
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) ha completado una revisión de Tritace. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia ha llegado a la conclusión de que es necesario armonizar la información sobre prescripción de Tritace en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE).

La revisión tuvo lugar en el marco de un procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 30<sup>1</sup>.

**¿Qué es Tritace?**

Tritace se usa para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca sintomática. Se usa asimismo para prevenir la enfermedad cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular (como los que ya tienen enfermedad coronaria) y para prevenir un posterior ataque cardíaco (infarto agudo de miocardio) en pacientes que ya han tenido uno. El principio activo de Tritace, el ramipril, es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Los inhibidores de la ECA reducen la producción de angiotensina II, un potente vasoconstrictor (sustancia que estrecha los vasos sanguíneos). Al reducirse la producción de angiotensina II, los vasos sanguíneos se relajan y se ensanchan. Con ello, el corazón bombea sangre con más facilidad y el flujo sanguíneo aumenta debido al mayor bombeo de sangre hacia y entre vasos más dilatados.

Tritace está autorizado en la UE desde 1989, primero en Francia y posteriormente en los siguientes países: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Chipre, Dinamarca, República Eslovaca, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Italia, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, Rumania y Suecia.

Además, Tritace puede comercializarse en la UE y en el EEE con otras denominaciones comerciales: 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. La empresa que comercializa el medicamento es Sanofi-aventis.

**¿Cuáles fueron los motivos de la revisión de Tritace?**

Tritace se ha autorizado en la Unión Europea (UE) por los procedimientos nacionales correspondientes. Esto ha dado lugar a divergencias entre los Estados miembros con respecto a la forma de utilizar el medicamento, como reflejan las diferencias observadas en los resúmenes de las características del producto (RCP), los etiquetados y los prospectos en los países en los que se comercializa. El Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados – Medicamentos Humanos (CMD(h)) consideró necesaria la armonización para Tritace.

<sup>1</sup> Artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, remisión motivada por las decisiones divergentes adoptadas por los Estados miembros.

El 03 de enero de 2008, la Comisión Europea remitió el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) con el fin de armonizar las autorizaciones de comercialización de Tritace en la UE y en el EEE.

### **¿Cuáles fueron las conclusiones del CHMP?**

El CHMP, tras considerar los datos presentados y el debate científico mantenido en el seno del Comité, llegó a la conclusión de que deben armonizarse los RCP, los etiquetados y los prospectos en toda la UE.

Los aspectos que deben armonizarse son los siguientes:

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

- El CMP se mostró de acuerdo con la indicación: *Tratamiento de la hipertensión*.
- Al examinar la indicación en la insuficiencia cardiaca, el CMP tomó en consideración anteriores procedimientos de arbitraje relativos a otros inhibidores de la ECA (enalapril, perindopril y lisinopril) y se mostró de acuerdo con la indicación: *Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática*.
- El CMP examinó asimismo las indicaciones en la prevención cardiovascular secundaria y en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo, y respaldó la indicación siguiente: *Prevención cardiovascular: reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes con: i) enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de cardiopatía coronaria o ictus, o vasculopatía periférica) o ii) diabetes con al menos un factor de riesgo cardiovascular*.
- En lo que respecta a la prevención secundaria después de un IM en pacientes con insuficiencia cardiaca, el CMP respaldó la indicación armonizada siguiente: *Prevención secundaria después de un infarto agudo de miocardio: reducción de la mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardiaca cuando el tratamiento se inicia > 48 horas después de un infarto agudo de miocardio*.

El CHMP observó asimismo que en algunos países se señala que el producto está indicado en la protección contra enfermedades renales. Tras debatir la cuestión, el CHMP se mostró de acuerdo con la indicación armonizada siguiente: *Tratamiento de enfermedades renales*

- *Nefropatía diabética glomerular incipiente, definida por la presencia de oligoalbuminuria*.
- *Nefropatía diabética glomerular manifiesta, definida por la presencia de macroproteinuria en pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular*.
- *Nefropatía no diabética glomerular manifiesta, definida por la presencia de macroproteinuria  $\geq 3$  g/día*.

#### **4.2 Posología y forma de administración**

El CHMP examinó los campos en los que se observaba una divergencia en las recomendaciones posológicas para cada indicación: La posología se presenta para cada indicación señalando la dosis inicial, la pauta de ajuste de la dosis, la dosis de mantenimiento y la dosis máxima.

#### **4.3 Contraindicaciones**

El CMP respaldó seis contraindicaciones:

- *Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA* (ver sección 6.1)
- *Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a angioedema previo con inhibidores de la ECA o AAII (antagonistas del receptor de la angiotensina II))*
- *Tratamientos extracorporales que provoquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa* (ver sección 4.5).
- *Estenosis bilateral importante de las arterias renales o estenosis de la arteria renal si sólo hay un riñón funcional*.

- *Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)».*
- *El ramipril no debe utilizarse en pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.*

El CHMP observó que había contraindicaciones en uno o más RCP nacionales. Se mostró de acuerdo con la inclusión de una séptima contraindicación: *El ramipril no debe utilizarse en pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.*

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El CMP decidió incluir en esta sección la redacción armonizada siguiente:

- *Embarazo: Durante el embarazo no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de las ECA, como ramipril, ni con antagonistas de la angiotensina II (AAII). Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o un AAII, las pacientes que pretendan quedarse embarazadas deberán cambiar de tratamiento por otro antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad demostrado durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, la administración de inhibidores de la ECA o de AAII habrá de suspenderse de inmediato y, en caso necesario, se instaurará otro tratamiento distinto (ver secciones 4.3 y 4.6).*
- *La presencia de hipotensión y disfunción renal después del infarto agudo de miocardio fue más frecuente con ramipril que con placebo en la población considerada en el estudio AIRE. Por consiguiente, el CHMP se mostró de acuerdo en incluir la redacción siguiente: Insuficiencia cardiaca transitoria o persistente después de un IM.*
- *Cirugía: se recomienda suspender el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, en lo posible, un día antes de la intervención.*
- *Hipercalemia*
- *Neutropenia/agranulocitosis*
- *Tos*

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

El CHMP recomendó incluir una contraindicación únicamente en el segundo y el tercer trimestres de embarazo. Esta recomendación se ajusta a la formulada por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP sobre el uso de inhibidores de las ECA en el embarazo.

La Comisión Europea adoptó una decisión el 06.03.09.

PONENTE:	Dr Ian Hudson (UK)
COPONENTE:	Prof János Borvendég (HU)
Fecha de inicio del procedimiento de arbitraje:	24.01.08
Fecha de presentación de las respuestas por la empresa:	28.04.08, 24.10.08
Fecha del dictamen :	18.12.08