

**Preguntas y respuestas sobre el procedimiento de arbitraje para
Tritazide comprimidos con ramipril e hidroclorotiazida
2.5/12.5 mg, 5/12.5 mg, 5/25 mg**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha completado una revisión de Tritazide. 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 Tritazide 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 30¹.

¿Qué es Tritazide?

Tritazide contiene dos principios activos, ramipril e hidroclorotiazida. 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. La hidroclorotiazida (HCTZ) es un diurético. Actúa aumentando la frecuencia de micción, reduciendo la cantidad de líquido en la sangre y rebajando la presión arterial. Tritazide se usa para tratar la hipertensión y está indicado en los pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con ramipril o hidroclorotiazida en monoterapia.

Tritazide está autorizado en la UE desde 1993, primero en Alemania y posteriormente en los siguientes países: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Chipre, Dinamarca, República Eslovaca, Eslovenia, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía y Suecia..

Además, Tritazide puede comercializarse en la UE y en el EEE con otras denominaciones comerciales: 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 Hidroclorotiazida, Ramicor D, and Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Hidroquark. La empresa que comercializa Tritazide es Sanofi-aventis.

¿Cuáles fueron los motivos de la revisión de Tritazide?

Tritazide 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

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

comercializa. El Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados – Medicamentos Humanos (CMD(h)) consideró necesaria la armonización para Tritazide.

El 18 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 Tritazide 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 CHMP observó incongruencias en la redacción de las indicaciones entre los distintos países, incluidos términos como ‘hipertensión esencial’, ‘hipertensión arterial’ e ‘hipertensión arterial esencial’. El CHMP subrayó que la indicación debe ser hipertensión, y como terapia adyuvante cuando no se responda a cada monoterapia.

La combinación de ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg logró una mayor reducción de la presión arterial que el tratamiento con los componentes por separado y la combinación de 5 mg/25 mg logró un efecto terapéutico superior al observado con una duplicación de la dosis de ramipril hasta 10 mg.

Teniendo en cuenta que no pueden demostrarse problemas importantes relacionados con la seguridad, la eficacia y los episodios clínicos adversos de la combinación de ramipril/HCTZ en los pacientes que no responden a la HCTZ ni al ramipril en monoterapia, el CHMP aprobó para las indicaciones los dos textos armonizados siguientes:

- *Tratamiento de la hipertensión:*
- *Esta combinación de dosis fijas está indicada en los pacientes que no logran un control suficiente de la presión arterial con ramipril en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia.*

4.2 Posología y forma de administración

El CHMP examinó los campos en los que se observaba una divergencia en las recomendaciones posológicas. La dosis inicial recomendada era idéntica en la mayoría de los casos, pero había diferencias en cuanto al ajuste posterior de la dosis (tanto en lo relativo a la frecuencia de incremento y como a la máxima dosis diaria). El CHMP observó asimismo la existencia de limitados datos de ensayos clínicos sobre el ajuste de la dosis con la combinación. El CHMP aprobó el texto armonizado siguiente:

La dosis debe ajustarse en cada caso en función del perfil del paciente (ver sección 4.4) y del control de la presión arterial. La administración de la combinación de dosis fijas de ramipril e hidroclorotiazida se recomienda normalmente tras haber ajustado la dosis con uno de sus componentes por separado.

Tritazide y nombres asociados debe empezar a administrarse en la dosis más baja disponible. En caso necesario, la dosis podrá aumentarse progresivamente hasta lograr la presión arterial deseada; las dosis máximas permitidas son de 10 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida al día.

4.3 Contraindicaciones

La mayoría de las contraindicaciones guardan relación con el uso de ramipril como componente de Triazide. A ellas se añaden las contraindicaciones de HCTZ. El CHMP observó que algunas de las contraindicaciones incluidas en los RCP nacionales (tales como hipertensión aguda o aldosteronismo primario) eran, de hecho, no indicaciones.

El CHMP aprobó el texto armonizado siguiente:

- *Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima de conversión de la angiotensina) (ver sección 6.1)*
- *Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a angioedema previo con inhibidores de la ECA o AAI (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)».*
- *Lactancia (ver sección 4.6).*
- *Insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min en pacientes no dializados.*
- *Alteraciones electrolíticas clínicamente relevantes que puedan empeorar después del tratamiento con TRITAZIDE (ver sección 4.4).*
- *Insuficiencia hepática grave, encefalopatía hepática*

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El CHMP debatió en esta sesión la advertencia relativa al hiperaldosteronismo primario y aprobó en consecuencia el texto armonizado siguiente: *La combinación de ramipril + hidroclorotiazida no constituye un tratamiento de elección para el hiperaldosteronismo primario. Deberá vigilarse minuciosamente la concentración plasmática de potasio cuando se administre ramipril + hidroclorotiazida a un paciente con hiperaldosteronismo primario.*

El CHMP incluyó asimismo nuevas advertencias en relación con el embarazo, la cirugía, las alteraciones electrolíticas y la tos.

4.5 Interacciones

El CMP respaldó la lista existente de productos que interactúan o pueden interactuar con Titraxide, aunque con la inclusión de un texto adicional para reforzar la toxicidad del litio.

4.6 Embarazo y lactancia

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