

Londra, 18 marzo 2009
Doc. Ref. EMEA/202968/2009

**Domande e risposte in merito al deferimento di
Tritace compresse e capsule rigide contenenti
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg**

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha ultimato un riesame di Tritace. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che è necessario armonizzare le informazioni sulla prescrizione di Tritace all'interno dell'Unione europea (UE) e dello Spazio economico europeo (SEE).

L'esame è stato condotto nel quadro di una procedura di deferimento ex articolo 30¹.

Che cos'è Tritace?

Tritace viene usato nel trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca sintomatica. Tritace viene inoltre usato nella prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti con rischio cardiovascolare (ad es. pazienti già affetti da cardiopatia coronarica) e per prevenire ulteriori infarti (infarto miocardico [IM] acuto) nei pazienti già infartuati. Il principio attivo di Tritace, il ramipril, è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Gli inibitori dell'ACE riducono la produzione di angiotensina II, che è un potente agente vasocostrittore (ovvero è una sostanza che restringe i vasi sanguigni). Quando la produzione di angiotensina II si abbassa, i vasi sanguigni si rilassano e si allargano, agevolando in tal modo il cuore nella sua azione di pompaggio del sangue. La maggiore quantità di sangue così pompato attraverso canali più larghi fa aumentare il flusso di sangue.

Tritace è autorizzato nell'UE dal 1989, dapprima in Francia e successivamente nei seguenti paesi: Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia e Ungheria.

Tritace è inoltre presente nell'UE e nel SEE con altre denominazioni commerciali: 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 ditta che commercializza Tritace è Sanofi-aventis.

Perché Tritace è stato riesaminato?

Tritace è stato autorizzato nell'Unione europea (UE) tramite procedure nazionali. Ciò ha portato a divergenze tra Stati membri sulle modalità d'uso del medicinale, come dimostrano le differenze presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglio illustrativo adottati nei paesi in cui il medicinale è commercializzato. Il gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate – medicinali umani (CMD(h)) – ha indicato la necessità di armonizzare la documentazione di Tritace.

Il 3 gennaio 2008 la Commissione europea ha deferito la questione al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) al fine di armonizzare le autorizzazioni all'immissione in commercio per Tritace nell'UE e nel SEE.

¹ Articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche: deferimento motivato da decisioni divergenti adottate dagli Stati membri.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP, in considerazione dei dati presentati e della discussione scientifica condotta in seno al comitato, era del parere che il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo dovessero essere armonizzati in tutta l'UE.

Di seguito sono indicati i punti sottoposti ad armonizzazione.

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il CHMP ha raggiunto l'accordo sulla seguente indicazione: *Trattamento dell'ipertensione.*
- Per quanto riguarda l'indicazione per insufficienza cardiaca, il CHMP ha tenuto in considerazione i precedenti deferimenti per l'armonizzazione di altri ACE-inibitori (enalapril, perindopril e lisinopril) e ha raggiunto l'accordo sulla seguente indicazione: *Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.*
- Il CHMP ha inoltre discusso le indicazioni per il trattamento di prevenzione secondaria cardiovascolare e di prevenzione primaria nei pazienti ad alto rischio, approvando la seguente indicazione armonizzata: *Prevenzione cardiovascolare: riduzione della morbidità e della mortalità cardiovascolare nei pazienti con: i) malattia cardiovascolare aterotrombotica conclamata (storia di cardiopatia coronarica o ictus, oppure vasculopatia periferica) oppure ii) diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare.*
- Per la prevenzione secondaria post infarto miocardico nei pazienti con insufficienza cardiaca, il CHMP ha approvato la seguente indicazione armonizzata: *Prevenzione secondaria a seguito di infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dalla fase acuta dell'infarto miocardico nei pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca se instaurata >48 ore dopo l'infarto miocardico acuto.*

Il CHMP ha inoltre osservato che in alcuni paesi Tritace è indicato per la nefroprotezione. Dopo discussione, il CHMP ha deciso di inserire la seguente indicazione armonizzata: *Trattamento delle nefropatie*

- *Nefropatia diabetica glomerulare incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria*
- *Conclamata nefropatia diabetica glomerulare, definita da presenza di macroproteinuria nei pazienti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare*
- *Conclamata nefropatia non diabetica glomerulare definita dalla presenza di macroproteinuria ≥ 3 g/die*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il CHMP ha discusso i punti in cui le raccomandazioni sulle dosi per le varie indicazioni differivano. Per ciascuna indicazione la posologia indica la dose iniziale, il programma di titolazione, la dose di mantenimento e la dose massima.

4.3 Controindicazioni

Il CHMP ha approvato sei controindicazioni:

- *Ipersensibilità al principio attivo, ad uno degli eccipienti o a qualsiasi altro inibitore dell'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina; cfr. paragrafo 6.1)*
- *Storia di angioedema (ereditario, idiopatico o dovuto a precedente angioedema con ACE-inibitori o AIIRA (antagonisti del recettore dell'angiotensina II))*
- *Trattamenti extracorporei che portano ad un contatto del sangue con superfici caricate negativamente (cfr. paragrafo 4.5)*
- *Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale nell'unico rene funzionante*
- *2° e 3° trimestre di gravidanza (cfr. paragrafi 4.4.e 4.6)*
- *Il ramipril non va usato nei pazienti in ipotensione o emodinamicamente non stabili.*

Il CHMP ha osservato che uno o più riassunti delle caratteristiche del prodotto pubblicati nei vari paesi contenevano controindicazioni. Il CHMP ha deciso l'aggiunta di una settima controindicazione: *Il ramipril non va usato nei pazienti in ipotensione o emodinamicamente non stabili.*

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il CHMP ha deciso di inserire in questa sezione il seguente testo armonizzato:

- *Gravidanza: durante la gravidanza non vanno instaurate terapie con ACE-inibitori, come il ramipril, o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA). A meno che la continuazione della terapia con ACE-inibitori/AIIRA non sia considerata fondamentale, le pazienti che prevedono una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi caratterizzati da un profilo di sicurezza certo in gravidanza. In caso di gravidanza confermata, sospendere immediatamente il trattamento con ACE-inibitori/AIIRA e, se del caso, instaurare una terapia alternativa (cfr. paragrafi 4.3 e 4.6).*
- *Ipotensione e disfunzioni renali a seguito di infarto miocardico acuto si sono verificate con maggiore frequenza con il ramipril rispetto al placebo nella popolazione target considerata nello studio AIRE. Pertanto il CHMP ha deciso di inserire il testo seguente: Insufficienza cardiaca transitoria o persistente dopo infarto miocardico*
- *Intervento chirurgico: ove possibile, si raccomanda di sospendere il trattamento con ACE-inibitori, come il ramipril, il giorno prima dell'intervento.*
- *Iperpotassiemia*
- *Neutropenia/agranulocitosi*
- *Tosse*

4.6 Gravidanza e allattamento

Il CHMP ha raccomandato una controindicazione solo per il secondo e il terzo mese di gravidanza, in linea con la raccomandazione del gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza del CHMP relativa all'uso degli ACE-inibitori in gravidanza.

Il 6 marzo 2009 la Commissione europea ha emesso una decisione.

Relatore:	dr. Ian Hudson (UK)
Correlatore:	prof. János Borvendég (HU)
Inizio deferimento:	24 gennaio 2008
Risposte della ditta pervenute il:	28 aprile 2008, 24 ottobre 2008
Data del parere:	18 dicembre 2008