

Londra, 18 marzo 2009
Doc. Ref. EMEA/202993/2009

**Domande e risposte in merito al deferimento di
Tritazide compresse contenenti ramipril e idroclorotiazide
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

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

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

Che cos'è Tritazide?

Tritazide contiene due principi attivi, ramipril e idroclorotiazide. 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. L'idroclorotiazide (HCTZ) è un diuretico che agisce aumentando la produzione di urina, riducendo la quota liquida presente nel sangue e abbassando la pressione sanguigna. Tritazide viene usato nel trattamento dell'ipertensione ed è indicato nei pazienti con pressione sanguigna non sufficientemente controllata tramite il ramipril o l'idroclorotiazide assunti da soli.

Tritazide è autorizzato nell'UE dal 1993, dapprima in Germania e successivamente nei seguenti paesi: Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Svezia e Ungheria.

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

Perché Tritazide è stato riesaminato?

Tritazide 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

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

riconoscimento e le procedure decentrate – medicinali umani (CMD(h)) – ha indicato la necessità di armonizzare la documentazione di Tritazide.

Il 18 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 Tritazide nell'UE e nel SEE.

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 osservato incoerenze nei testi delle indicazioni tra i vari paesi, in cui venivano usati termini tra cui "ipertensione essenziale", "ipertensione arteriosa" e "ipertensione arteriosa essenziale". Il CHMP ha evidenziato il fatto che l'indicazione dovrebbe essere per "ipertensione" e come terapia aggiuntiva in caso di insuccesso delle singole monoterapie.

La combinazione di ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg ha consentito di ottenere una maggiore riduzione della pressione sanguigna rispetto al trattamento effettuato con i singoli componenti e l'associazione di 5 mg/25 mg ha portato ad un migliore effetto terapeutico rispetto al raddoppio della dose di ramipril a 10 mg.

Considerando che non sono ravvisabili timori significativi in merito alla sicurezza, all'efficacia e ad eventi clinici avversi dell'associazione ramipril/HCTZ nei soggetti che non rispondono all'HCTZ e al ramipril assunti da soli, il CHMP ha adottato i seguenti due testi armonizzati per le indicazioni:

- *Trattamento dell'ipertensione*
- *Quest'associazione a dose fissa è indicata nei pazienti con pressione sanguigna non sufficientemente controllata con il ramipril o l'idroclorotiazide assunti da soli.*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il CHMP ha discusso i punti in cui le raccomandazioni sulle dosi differivano. Nella maggior parte dei casi la dose iniziale raccomandata era la stessa, tuttavia esistevano differenze nella successiva titolazione della dose (sia in termini di frequenza degli incrementi sia in termini di massima dose giornaliera). Il CHMP ha inoltre osservato che esistevano scarsi dati sperimentali sugli incrementi per la titolazione dell'associazione. Il CHMP ha adottato il seguente testo armonizzato:

La dose va individualizzata in base al profilo del paziente (cfr. paragrafo 4.4) e al controllo della pressione sanguigna. La somministrazione della combinazione fissa di ramipril e idroclorotiazide è raccomandata di norma una volta effettuata la titolazione della dose con uno dei singoli componenti. Il trattamento con Tritazide e denominazioni associate deve iniziare alla minima dose possibile. Se necessario, la dose può essere progressivamente aumentata fino a raggiungere la pressione sanguigna desiderata; le massime dosi ammesse sono di 10 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno.

4.3 Controindicazioni

Le controindicazioni, per la maggior parte, si riferiscono all'uso del ramipril come costituente di Tritazide e vengono estese con l'aggiunta di quelle dell'HCTZ. Il CHMP ha osservato che alcune delle controindicazioni contenute nei riassunti delle caratteristiche del prodotto in uso nei vari paesi (come "ipertensione acuta" o "aldosteronismo primario") erano in realtà delle non indicazioni.

Il CHMP ha adottato il seguente testo armonizzato:

- *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)*
- *Allattamento (vedere paragrafo 4.6)*
- *Grave compromissione della funzionalità renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min nei pazienti non dializzati*
- *Disturbi elettrolitici di rilevanza clinica che potrebbero peggiorare a seguito di trattamento con TRITAZIDE (cfr. paragrafo 4.4)*
- *Grave compromissione della funzionalità epatica, encefalopatia epatica*

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il CHMP ha inserito in questo paragrafo l'avvertenza sull'iperaldosteronismo primario, adottando quindi il seguente testo armonizzato: *L'associazione ramipril + idroclorotiazide non costituisce un trattamento di elezione per l'iperaldosteronismo primario. Se l'associazione ramipril + idroclorotiazide viene usata in un paziente con iperaldosteronismo primario, è necessario un attento monitoraggio dei livelli del potassio plasmatico.*

Il CHMP ha inoltre inserito nuove avvertenze per: gravidanza, intervento chirurgico, disturbi elettrolitici e tosse.

4.5 Interazioni

Il CHMP ha approvato l'attuale elenco dei prodotti che interagiscono o potrebbero interagire con Tritazide, inserendo ulteriori considerazioni che mettono in rilievo la tossicità del litio.

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