

**Perguntas e respostas relativas ao processo de arbitragem para o  
Tritace comprimidos e cápsulas que contêm  
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg**

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu uma revisão sobre Tritace. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que existe a necessidade de harmonizar a informação de prescrição relativa ao Tritace, a nível da União Europeia (UE) e do Espaço Económico Europeu (EEE).

A revisão foi efectuada nos termos de um processo previsto no “artigo 30.º”<sup>1</sup>.

### **O que é o Tritace?**

O Tritace é utilizado no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca sintomática. O Tritace é também utilizado na prevenção de doenças cardiovasculares em doentes em risco cardiovascular (como, por exemplo, doentes com doença arterial coronária), e também para prevenir qualquer futuro ataque cardíaco (enfarte agudo do miocárdio [EM]) em doentes que já tenham sofrido um. A substância activa do Tritace, o ramipril, é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Os inibidores da ECA baixam a produção da angiotensina II, um poderoso vasoconstritor (uma substância que causa o estreitamento dos vasos sanguíneos). Quando a produção da angiotensina II é reduzida, os vasos sanguíneos relaxam e alargam-se. Isto permite ao coração bombear o sangue com mais facilidade, aumentando o fluxo sanguíneo, dado que mais sangue é bombeado para dentro e através de vasos sanguíneos mais largos.

O Tritace encontra-se autorizado na UE desde 1989, primeiro na França e, de seguida, nos seguintes países: Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia e Suécia.

O Tritace também pode estar disponível na UE e no EEE sob outras denominações comerciais: 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. A empresa responsável pela sua comercialização é a Sanofi-aventis.

### **Por que foi revisto o Tritace?**

O Tritace encontra-se autorizado na União Europeia (UE) na sequência de procedimentos nacionais de autorização de medicamentos. Estes resultaram em divergências entre os Estados-Membros no que respeita à forma como o medicamento pode ser utilizado, conforme se pode observar a nível das diferenças existentes entre os Resumos das Características do Medicamento (RCM), a rotulagem e os folhetos informativos, nos diversos países onde o medicamento se encontra disponível. O Tritace foi identificado como devendo ser sujeito a um procedimento de harmonização pelo Grupo de Coordenação do Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados dos Medicamentos para Uso Humano (CMD(h)).

---

<sup>1</sup> Artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, processo de arbitragem com base nas decisões divergentes adoptadas pelos Estados-Membros

Em 3 de Janeiro de 2008, a Comissão Europeia remeteu a questão para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), para harmonização das autorizações de introdução no mercado relativas ao Tritace na UE e no EEE.

### **Quais foram as conclusões do CHMP?**

O CHMP, à luz dos dados apresentados e da discussão científica em sede do Comité, adoptou o parecer de que os RCM, a rotulagem e os folhetos informativos devem ser harmonizados em toda a UE.

As áreas a harmonizar incluem:

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

- O CHMP concordou com a indicação: *Tratamento da hipertensão.*
- Ao analisar a indicação de insuficiência cardíaca, o CHMP teve em consideração os procedimentos de harmonização prévios relativos a outros inibidores da ECA (enalapril, perindopril e lisinopril), tendo concordado com a indicação: *Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.*
- O CHMP também discutiu as indicações no âmbito da prevenção cardiovascular secundária, bem como a prevenção primária de doentes de alto risco, tendo sancionado a indicação harmonizada: *Prevenção cardiovascular: redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular em doentes com: i) doença cardiovascular aterotrombótica manifesta (história de doença cardíaca coronária ou AVC ou doença vascular periférica) ou ii) diabetes com pelo menos um factor de risco cardiovascular.*
- Na prevenção secundária após EM em doentes com insuficiência cardíaca, o CHMP sancionou a indicação harmonizada: *Prevenção secundária após enfarte agudo do miocárdio: redução da mortalidade da fase aguda do enfarte do miocárdio em doentes com sinais clínicos de insuficiência cardíaca quando iniciado >48 horas após enfarte agudo do miocárdio.*

O CHMP notou igualmente que o Tritace tinha uma indicação para nefroprotecção em alguns países. Após a discussão, o CHMP concordou com a inclusão da indicação harmonizada: *Tratamento da doença renal*

- *Nefropatia glomerular diabética incipiente definida pela presença de microalbuminúria*
- *Nefropatia glomerular diabética manifesta definida por macroproteinúria em doentes com pelo menos um factor de risco cardiovascular*
- *Nefropatia glomerular não-diabética manifesta definida por macroproteinúria  $\geq 3$  g/dia*

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

O CHMP discutiu as áreas relativamente às quais foi identificada uma divergência nas recomendações posológicas de cada indicação: para cada indicação, a posologia é apresentada como dose inicial, programa de ajuste posológico, dose de manutenção e dose máxima.

#### **4.3 Contra-indicações**

O CHMP sancionou seis contra-indicações:

- *Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer um dos excipientes ou a quaisquer outros inibidores da ECA (enzima de conversão da angiotensina) (ver secção 6.1)*
- *História de angioedema (hereditário, idiopático ou devido a angioedema anterior com inibidores da ECA ou ARA II (antagonistas dos receptores da angiotensina II))*
- *Tratamentos extracorporais que conduzam ao contacto do sangue com superfícies de carga negativa (ver secção 4.5)*
- *Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal de um único rim funcionante*
- *2.º e 3.º trimestre da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6)*

- *O ramipril não deve ser utilizado em doentes em estados hipotensos ou hemodinamicamente instáveis.*

O CHMP notou a presença de contra-indicações em um ou mais RCM locais. O CHMP concordou com a adição de uma sétima contra-indicação: *O ramipril não deve ser utilizado em doentes em estados hipotensos ou hemodinamicamente instáveis*

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O CHMP decidiu incluir nesta secção a seguinte redacção harmonizada:

- *Gravidez: os inibidores da ECA, como o ramipril, ou os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA/ ARA II seja considerada essencial, as doentes que estejam a planear engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensores alternativos que tenham um perfil de segurança estabelecido para uso durante a gravidez. Quando for diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA/ ARA II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).*
- *A hipotensão e a disfunção renal após enfarte agudo do miocárdio ocorreram mais frequentemente com ramipril do que com placebo na população-alvo do estudo AIRE. Por conseguinte, o CHMP concordou com a inclusão da seguinte redacção: Insuficiência cardíaca temporária ou persistente após EM*
- *Cirurgia: recomenda-se que o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina como, por exemplo, o ramipril seja interrompido, quando possível, um dia antes da cirurgia.*
- *Hipercalcemia*
- *Neutropenia/agranulocitose*
- *Tosse*

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

O CHMP recomendou uma contra-indicação apenas para o segundo e o terceiro trimestres da gravidez. Esta contra-indicação está de acordo com a recomendação do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância do CHMP relativa ao uso de inibidores da ECA durante a gravidez.

A Comissão Europeia emitiu uma decisão em 6 de Março de 2009.

Relator:	Dr. Ian Hudson (UK)
Co-relator:	Prof. János Borvendég (HU)
Data de início do processo:	24 de Janeiro de 2008
Respostas da empresa fornecidas em:	28 de Abril de 2008, 24 de Outubro de 2008
Data do parecer:	18 de Dezembro de 2008