

Londres, 18 de Março de 2009
Ref. doc. EMEA/202999/2009

**Perguntas e respostas relativas ao processo de arbitragem para o
Tritazide comprimidos que contêm ramipril e hidroclorotiazida
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu uma revisão sobre o Tritazide. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que existe a necessidade de harmonizar a informação de prescrição relativa ao Tritazide, 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”¹.

O que é o Tritazide?

O Tritazide contém duas substâncias activas, ramipril e hidroclorotiazida. 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. A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético. Funciona aumentando o volume excretado de urina, reduzindo a quantidade de fluido do sangue e baixando a tensão arterial. O Tritazide é utilizado no tratamento da hipertensão e está indicado em doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com ramipril ou hidroclorotiazida quando administrados isoladamente.

O Tritazide encontra-se autorizado na UE desde 1993, primeiro na Alemanha e, de seguida, nos seguintes países: Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Países Baixos, Polónia, Portugal, República Checa, Roménia e Suécia.

O Tritazide também pode estar disponível na UE e no EEE sob outras denominações comerciais: 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, Ramikor D, e Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. A empresa responsável pela comercialização do Tritazide é a Sanofi-aventis.

Por que foi revisto o Tritazide?

O Tritazide 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

¹ 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

folhetos informativos, nos diversos países onde o medicamento se encontra disponível. O Tritazide 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)).

Em 18 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 Tritazide 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 notou inconsistências na redacção da indicação nos diversos países, com a utilização de termos que incluem “hipertensão essencial”, “hipertensão arterial” e “hipertensão arterial essencial”. O CHMP sublinhou o facto de a indicação dever ser hipertensão, como terapêutica adjuvante quando a monoterapia não foi bem sucedida.

A combinação de ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg conduziu a uma redução superior na tensão arterial do que o tratamento com os componentes individuais, e a combinação de 5 mg/25 mg provocou um efeito terapêutico superior à duplicação da dose de ramipril para 10 mg.

Tendo em conta que não foram identificadas preocupações importantes no que respeita à segurança, eficácia e eventos clínicos adversos da combinação de ramipril/HCTZ em doentes que não apresentaram resposta à HCTZ e ao ramipril quando administrados isoladamente, o CHMP adoptou as duas redacções harmonizadas seguintes para as indicações:

- *Tratamento da hipertensão*
- *Esta combinação de dose fixa está indicada em doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com ramipril ou hidroclorotiazida administrados isoladamente.*

4.2 Posologia e modo de administração

O CHMP discutiu as áreas relativamente às quais foi identificada uma divergência nas recomendações posológicas. Na maioria dos casos, a dose inicial recomendada é a mesma. Porém, existiam diferenças no que respeita ao ajuste posológico subsequente (tanto em termos de frequência dos aumentos, como de dose máxima diária). O CHMP também notou que existem dados de ensaios limitados no que respeita aos passos de ajuste posológico com a combinação. O CHMP adoptou a redacção harmonizada:

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver secção 4.4) e o controlo da tensão arterial. A administração da combinação fixa de ramipril e hidroclorotiazida é habitualmente recomendada após o ajuste posológico de um dos componentes individuais.

O Tritazide e denominações associadas deve ser iniciado à dosagem mais baixa disponível. Caso seja necessário, a dose pode ser progressivamente aumentada para atingir a tensão arterial pretendida; as doses máximas diárias permitidas são de 10 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida.

4.3 Contra-indicações

A maioria das contra-indicações está relacionada com a utilização de ramipril como componente do Tritazide. A essas contra-indicações são adicionadas as da HCTZ. O CHMP notou que algumas das contra-indicações dos RCM locais (tais como hipertensão aguda ou aldosteronismo primário) eram, de facto, não indicações.

O CHMP adoptou a seguinte redacção harmonizada:

- *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)*
- *Aleitamento (ver secção 4.6)*
- *Insuficiência renal grave com clearance de creatinina inferior a 30 ml/min em doentes não sujeitos a diálise*
- *Perturbações electrolíticas clinicamente relevantes, as quais podem piorar na sequência do tratamento com TRITAZIDE (ver secção 4.4)*
- *Insuficiência hepática grave, encefalopatia hepática*

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP incluiu, nesta secção, a advertência sobre hiperaldosteronismo primário, adoptando, por conseguinte, a seguinte redacção harmonizada: *A combinação ramipril + hidroclorotiazida não representa um tratamento preferencial para o hiperaldosteronismo primário. Caso ramipril + hidroclorotiazida sejam utilizados num doente com hiperaldosteronismo primário, é necessária uma monitorização cuidadosa da concentração plasmática de potássio.*

O CHMP incluiu ainda novas advertências para: gravidez, cirurgia, perturbações electrolíticas e tosse.

4.5 Interações

O CHMP sancionou a lista actual de medicamentos que interagem ou podem interagir com Tritazide, incluindo um texto adicional que reforça a toxicidade do lítio.

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