

Londra, 18 martie 2009
Doc. Ref. EMEA/203000/2009

**Întrebări și răspunsuri privind sesizarea referitoare la
Tritazide comprimate care conțin ramipril și hidroclorotiazidă
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a finalizat evaluarea Tritazide. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că este necesară armonizarea informațiilor de prescriere pentru Tritazide în Uniunea Europeană și Spațiul Economic European (SEE).

Evaluarea a fost efectuată în baza unei „sesizări în temeiul articolului 30”¹.

Ce este Tritazide?

Tritazide conține două substanțe active, ramipril și hidroclorotiazidă. Ramipril este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Inhibitorii ECA scad producția de angiotensină II, un puternic vasoconstrictor (substanță care îngustează vasele sanguine). Când producția de angiotensină II scade, vasele sanguine se relaxează și se lărgesc. Acest proces permite inimii să pompeze sângele mai ușor, iar fluxul sanguin crește datorită cantității mai mari de sânge pompat în și prin vasele mai largi. Hidroclorotiazida (HCTZ) este un diuretic. Acesta acționează prin creșterea diurezei, reducerea cantității de lichid în sânge și scăderea tensiunii arteriale. Tritazide este utilizat în tratamentul hipertensiunii și este indicat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat numai cu ramipril sau numai cu hidroclorotiazidă.

Tritazide este autorizat în Uniunea Europeană din 1993, inițial în Germania și apoi în următoarele țări: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia și Suedia.

Tritazide poate fi, de asemenea, disponibil în Uniunea Europeană și SEE sub alte denumiri comerciale: 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, și Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. Societatea care comercializează Tritazide este Sanofi-aventis.

De ce a fost evaluat Tritazide?

Tritazide este autorizat în Uniunea Europeană (UE) prin intermediul procedurilor naționale. Aceasta a dus la divergențe între statele membre cu privire la modul în care poate fi utilizat medicamentul, lucru demonstrat de diferențele constatate între rezumatele caracteristicilor produsului (RCP), etichetarea și prospectele din țările în care este comercializat produsul. Grupul de coordonare pentru procedura de

¹ Articolul 30 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, sesizare pe motiv de decizii divergente adoptate de statele membre

recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – medicamente de uz uman (CMD(h)) a identificat necesitatea armonizării cu privire la Tritazide.

La 18 ianuarie 2008, Comisia Europeană a înaintat o sesizare Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) în vederea armonizării autorizațiilor de introducere pe piață pentru Tritazide la nivelul Uniunii Europene și SEE.

Care sunt concluziile CHMP?

În lumina datelor înaintate și a dezbaterilor științifice din cadrul Comitetului, CHMP consideră că RCP-urile, etichetarea și prospectele trebuie armonizate pe teritoriul Uniunii Europene.

Punctele armonizate cuprind:

4.1 Indicații terapeutice

CHMP a constatat neconcordanțe în formularea indicațiilor în diferite state membre, fiind utilizați termeni ca „hipertensiune esențială”, „hipertensiune arterială” și „hipertensiune arterială esențială”. CHMP a subliniat faptul că indicația trebuie să fie hipertensiune și utilizare sub formă de terapie adjuvantă atunci când niciuna dintre monoterapii nu a dat rezultate.

Combinția ramipril 2,5 mg/ HCTZ 12,5 mg a dus la o mai mare reducere a presiunii sanguine decât tratamentul cu componente individuale, iar combinația 5 mg/25 mg a avut un efect terapeutic mai bun decât dublarea dozei de ramipril la 10 mg.

Având în vedere că nu poate fi stabilit niciun risc major cu privire la siguranța, eficacitatea și reacțiile clinice adverse ale combinației ramipril/HCTZ la pacienții fără răspuns la utilizarea HCTZ sau a ramipril, CHMP a adoptat următoarele două formulări armonizate pentru indicații:

- *Tratamentul hipertensiunii*
- *Combinția cu doză fixă este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat numai prin utilizarea ramiprilului sau numai prin utilizarea hidroclorotiazidei.*

4.2 Doze și mod de administrare

CHMP a discutat punctele în care au existat divergențe în ceea ce privește recomandările de dozare. În cele mai multe cazuri, doza inițială recomandată a fost aceeași, însă au existat diferențe în privința titrării ulterioare (atât în ceea ce privește frecvența creșterii dozei, cât și referitor la doza zilnică maximă). CHMP a observat, de asemenea, că există un număr limitat de date de studiu cu privire la etapele titrării combinației. CHMP a adoptat formularea armonizată:

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (a se vedea secțiunea 4.4) și controlul tensiunii arteriale. Administrarea combinației fixe de ramipril și hidroclorotiazidă se recomandă de obicei după titrare cu una dintre componentele individuale.

Tratamentul cu Tritazide și denumirile asociate trebuie inițiat la cea mai mică doză disponibilă. Dacă este necesar, doza poate fi crescută treptat, pentru a se obține tensiunea arterială țintă; dozele maxim permise sunt 10 mg de ramipril și 25 mg de hidroclorotiazidă zilnic.

4.3 Contraindicații

Majoritatea contraindicațiilor se referă la utilizarea componentei ramipril în Tritazide. Acestea sunt completate de contraindicațiile HCTZ. CHMP a observat că anumite contraindicații în RCP-urile locale (cum ar fi hipertensiunea acută sau aldosteronismul primar) erau în realitate non-indicații.

CHMP a adoptat următoarea formulare armonizată:

- *Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți sau la oricare alți inhibitori ai ECA (enzima de conversie a angiotensinei) (a se vedea secțiunea 6.1)*
- *Antecedente de angioedem (ereditar, idiopatic sau datorat unui angioedem anterior în urma utilizării inhibitorilor ECA sau ARAII (antagoniști ai receptorilor de angiotensină II))*
- *Tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (a se vedea secțiunea 4.5)*

- Stenoză bilaterală semnificativă a arterei renale sau stenoză a arterei renale la un singur rinichi funcțional
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (a se vedea secțiunile 4.4 și 4.6)
- Alăptare (a se vedea secțiunea 4.6)
- Disfuncție renală severă cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/min la pacienții fără dializă
- Tulburări ale electrolitelor relevante din punct de vedere clinic, care se pot agrava în urma tratamentului cu TRITAZIDE (a se vedea secțiunea 4.4)
- Disfuncție hepatică severă, encefalopatie hepatică

4.4 Atenționări și precauții severe de utilizare

CHMP a inclus în această secțiune atenționarea cu privire la hiperaldosteronismul primar și, prin urmare, a adoptat următoarea formulare armonizată: *Combinatia ramipril + hidroclorotiazidă nu reprezintă tratamentul de preferință în cazul hiperaldosteronismului primar. Dacă ramipril + hidroclorotiazidă se utilizează la pacienții cu hiperaldosteronism primar, este necesară monitorizarea atentă a nivelului potasiului plasmatic.*

CHMP a inclus, de asemenea, noi atenționări cu privire la: sarcină, intervenții chirurgicale, tulburări ale electrolitelor și tuse.

4.5 Interacțiuni

CHMP a avizat favorabil lista actuală de produse care interacționează sau pot interacționa cu Tritazide, inclusiv un text suplimentar subliniind toxicitatea litiului.

4.6 Sarcina și alăptarea

CHMP a recomandat o contraindicație numai pentru al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Aceasta este în concordanță cu recomandarea Grupului de lucru pentru farmacovigilență al CHMP cu privire la utilizarea inhibitorilor de ACE în timpul sarcinii.

Comisia Europeană a emis o decizie la 6 martie 2009.

Raportor:	Dr. Ian Hudson (Regatul Unit)
Coraportor:	Prof. János Borvendég (Ungaria)
Data inițierii sesizării:	24 ianuarie 2008
Răspunsurile societății transmise la:	28 aprilie 2008, 24 octombrie 2008
Data avizului:	18 decembrie 2008