

**Questions et réponses sur la saisine relative à
Tritace comprimés et gélules contenant du
ramipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg**

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé un examen de Tritace. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu qu'il est nécessaire d'harmoniser les informations de prescription de Tritace dans l'Union européenne (UE) et dans l'Espace économique européen (EEE).

L'examen a été réalisé dans le cadre d'une «saisine au titre de l'article 30»¹.

Qu'est-ce que Tritace?

Tritace est utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque symptomatique. Tritace est également utilisé pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez les patients présentant un risque cardiovasculaire (comme les patients qui ont déjà une maladie coronarienne) et pour la prévention de toute nouvelle crise cardiaque (infarctus aigu du myocarde [IM]) chez les patients qui en ont déjà eu. Le principe actif de Tritace, le ramipril, est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les inhibiteurs de l'ECA diminuent la production d'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur (une substance qui resserre les vaisseaux sanguins). Lorsque la production d'angiotensine II est réduite, les vaisseaux sanguins se relâchent et s'élargissent. Cela permet au cœur de pomper le sang plus facilement et d'augmenter le flux sanguin, car davantage de sang est propulsé dans et à travers des voies sanguines plus larges.

Tritace a été autorisé dans l'UE en 1989, d'abord en France, puis dans les pays suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie et Suède.

Tritace peut aussi être disponible dans l'UE et l'EEE sous d'autres noms de spécialités: 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 société qui le commercialise est Sanofi-aventis

Quelles étaient les raisons de l'examen de Tritace?

Tritace a été autorisé dans l'UE par le biais de procédures nationales. Cela a conduit à des divergences entre les États membres dans la façon dont le médicament peut être utilisé, comme on le voit dans les différences observées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les étiquetages et les notices dans les pays où le produit est commercialisé. Tritace a été identifié comme nécessitant une harmonisation par le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)).

Le 3 janvier 2008, la Commission européenne a transmis une saisine au comité des médicaments à usage humain (CHMP) visant à l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché pour Tritace dans l'UE et dans l'EEE.

¹ Article 30 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine pour raison de décisions divergentes prises par les États membres.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Le CHMP, à la lumière des données présentées et de la discussion scientifique menée au sein du comité, était d'avis que les RCP, les étiquetages et les notices doivent être harmonisés pour l'ensemble de l'UE.

L'harmonisation concerne les rubriques suivantes:

4.1 Indications thérapeutiques

- Le CHMP a approuvé l'indication: *Traitement de l'hypertension.*
- En examinant l'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, le CHMP a pris en compte des saisines antérieures visant à des harmonisations pour d'autres inhibiteurs de l'ECA (énalapril, périmopril et lisinopril) et a accepté l'indication: *Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.*
- Le CHMP a également discuté des indications en prévention cardiovasculaire secondaire et primaire chez les patients à haut risque; il a approuvé l'indication harmonisée: *Prévention cardiovasculaire: réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant: i) une maladie cardiovasculaire athérombotique manifeste (antécédents de maladie coronarienne ou d'infarctus, ou maladie vasculaire périphérique); ii) un diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire.*
- Pour la prévention secondaire après un IM chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, le CHMP a approuvé l'indication harmonisée: *Prévention secondaire après un infarctus aigu du myocarde: diminution de la mortalité en phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, lorsque le traitement est commencé plus de 48 heures après un infarctus aigu du myocarde.*

Le CHMP a également constaté que Tritace avait une indication en néphroprotection dans certains pays. Après discussion, le CHMP a accepté d'inclure l'indication harmonisée: *Traitement de maladies rénales*

- *Glomérulopathie diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie*
- *Glomérulopathie diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire*
- *Glomérulopathie non diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie \geq 3g/jour*

4.2 Posologie et mode d'administration

Le CHMP a discuté les domaines dans lesquels une divergence a été identifiée dans les recommandations concernant la dose par indication: pour chaque indication, la posologie présentée précise la dose initiale, le programme de dosage, la dose d'entretien et la dose maximale.

4.3 Contre-indications

Le CHMP a approuvé six contre-indications:

- *Hypersensibilité au principe actif, à l'un des autres composants ou à tout autre inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) (voir rubrique 6.1)*
- *Antécédents d'angioedème (héréditaire, idiopathique ou dû à un angioedème antérieur avec inhibiteurs de l'ECA ou ARAII (antagonistes du récepteur de l'angiotensine II))*
- *Traitements extracorporels conduisant à un contact du sang avec des surfaces portant des charges électriques négatives (voir rubrique 4.5)*
- *Importante sténose artérielle rénale bilatérale ou sténose artérielle rénale dans un seul rein qui fonctionne*
- *2^e et 3^e trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)*

- *Ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des états d'hypotension ou hémodynamiques instables.*

Le CHMP a également constaté qu'il y avait des contre-indications inscrites dans un ou plusieurs RCP nationaux. Le CHMP a accepté d'ajouter une septième contre-indication: *Ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des états d'hypotension ou hémodynamiques instables.*

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le CHMP a décidé d'inclure dans cette rubrique les formulations harmonisées suivantes:

- *Grossesse: les traitements au moyen d'inhibiteurs de l'ECA comme le ramipril ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être commencés pendant la grossesse. À moins qu'un traitement par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARAII soit considéré comme indispensable, les patientes prévoyant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARAII doit être arrêté immédiatement et, si besoin, un autre traitement doit être mis en place (voir rubriques 4.3 et 4.6).*
- *Une hypotension et un dysfonctionnement rénal après un infarctus du myocarde se sont produits plus souvent avec le ramipril qu'avec le placebo dans la population cible dans l'étude AIRE. Par conséquent, le CHMP a accepté d'inclure la formulation: insuffisance cardiaque transitoire ou persistante post-IM*
- *Chirurgie: il est recommandé d'interrompre le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme le ramipril, si possible un jour avant une intervention chirurgicale.*
- *Hyperkaliémie*
- *Neutropénie/agranulocytose*
- *Toux*

4.6 Grossesse et allaitement

Le CHMP a recommandé une contre-indication uniquement pour le second et le troisième trimestre de la grossesse. Cela est en accord avec la recommandation du groupe de travail pharmacovigilance du CHMP relative à l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse.

La Commission européenne a adopté une décision en date du 6 mars 2009.

Rapporteur:	D ^r Ian Hudson (UK)
Co-rapporteur:	P ^r János Borvendég (HU)
Date de début de la saisine:	24 janvier 2008
Réponses de la société données le:	28 avril 2008, 24 octobre 2008
Date de l'avis:	18 décembre 2008