

Londres, le 18 mars 2009
Réf. doc. EMEA/202991/2009

**Questions et réponses sur la saisine relative à
Tritazide comprimés contenant du ramipril et de l'hydrochlorothiazide
2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 5/25 mg**

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a achevé un examen de Tritazide. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu qu'il est nécessaire d'harmoniser les informations de prescription de Tritazide 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 Tritazide?

Tritazide contient deux principes actifs, le ramipril et l'hydrochlorothiazide. 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.

L'hydrochlorothiazide (HCTZ) est un diurétique. Il agit en augmentant la production d'urine, ce qui diminue la quantité de liquide dans le sang et abaisse la pression artérielle. Tritazide est utilisé pour le traitement de l'hypertension et il est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le ramipril seul ou par l'hydrochlorothiazide seul.

Tritazide a été autorisé dans l'UE en 1993, d'abord en Allemagne, puis dans les pays suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie et Suède.

Tritazide peut aussi être disponible dans l'UE et l'EEE sous d'autres noms de spécialités: 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 Idrocloritiacide, Ramicor D, and Triatec Comp Mite, Hypren Plus, Hypren Plus Forte, Vesdil Plus, Ramipril HCT Zentiva, Unipril Diur, Idroquark. La société qui commercialise Tritazide est Sanofi-aventis.

Quelles étaient les raisons de l'examen de Tritazide?

Tritazide 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. Tritazide a été identifié comme

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

nécessitant une harmonisation par le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)).

Le 18 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 Tritazide dans l'UE et dans l'EEE.

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 constaté des incohérences dans la formulation de l'indication entre les différents pays, des termes tels que «hypertension essentielle», «hypertension artérielle» et «hypertension artérielle essentielle» étant utilisés. Le CHMP a souligné le fait que l'indication doit être hypertension et traitement d'appoint lorsque chaque monothérapie a échoué.

L'association ramipril 2,5 mg/ HCTZ 12,5 mg a conduit à une diminution plus importante de la pression artérielle que le traitement par chaque composant individuel et l'association 5 mg/25 mg a produit un meilleur effet thérapeutique que le doublement de la dose de ramipril à 10 mg.

Considérant qu'il n'y a aucune préoccupation majeure concernant la sécurité, l'efficacité et les événements cliniques indésirables de l'association ramipril/HCTZ chez les patients non répondeurs à l'HCTZ et au ramipril chacun administré seul, le CHMP a adopté pour les indications les deux formulations harmonisées suivantes:

- *Traitement de l'hypertension*
- *Cette association à doses fixes est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le ramipril seul ou par l'hydrochlorothiazide seul.*

4.2 Posologie et mode d'administration

Le CHMP a discuté les points pour lesquels une divergence avait été identifiée dans les recommandations de posologie. Dans la plupart des cas, la dose initiale recommandée était la même, mais il y avait des différences en ce qui concerne la titration subséquente (à la fois en termes de fréquence des augmentations et de dose quotidienne maximale). Le CHMP a également constaté que les données d'essais sur les étapes de titration avec l'association des deux composants étaient limitées. Le CHMP a adopté les formulations harmonisées suivantes:

La dose doit être individualisée en fonction du profil du patient (voir rubrique 4.4) et le contrôle de la pression artérielle. L'administration de l'association à doses fixes de ramipril et d'hydrochlorothiazide est généralement recommandée après titration de la dose avec l'un des composants individuels.

Le traitement par Tritazide et les dénominations associées doit être commencé au dosage le plus faible disponible. Si nécessaire, la dose peut être progressivement augmentée pour atteindre la pression artérielle visée; les doses maximales autorisées sont 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

4.3 Contre-indications

La majorité des contre-indications sont liées à l'utilisation de ramipril comme composant de Tritazide. Il s'y ajoute les contre-indications de l'HCTZ. Le CHMP a constaté que certaines des contre-indications dans les RCP nationaux (telles que l'hypertension aiguë ou l'aldostéronisme primaire) étaient en fait des non-indications.

Le CHMP a adopté les formulations harmonisées suivantes:

- *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)*
- *Allaitement (voir rubrique section 4.6)*
- *Insuffisance sévère de la fonction rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min chez des patients non dialysés*
- *Déséquilibres électrolytiques cliniquement importants pouvant s'aggraver après le traitement par TRITAZIDE (voir rubrique 4.4)*
- *Insuffisance sévère de la fonction hépatique, encéphalopathie hépatique*

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le CHMP a inclus sous cette rubrique la mise en garde relative à l'hyperaldostéronisme primaire et a par conséquent adopté la formulation harmonisée suivante: *L'association ramipril + hydrochlorothiazide ne constitue pas un traitement de choix pour l'hyperaldostéronisme primaire. En cas d'utilisation de ramipril + hydrochlorothiazide chez un patient présentant un hyperaldostéronisme primaire, une surveillance attentive du taux de potassium plasmatique est requise.*

Le CHMP a également inclus de nouvelles mises en garde pour la grossesse, la chirurgie, les déséquilibres électrolytiques et la toux.

4.5 Interactions

Le CHMP a approuvé la liste actuelle des produits qui interagissent ou peuvent interagir avec Tritazide, en incluant un texte additionnel insistant sur la toxicité du lithium.

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 conforme à 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