



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

FOZIRETIC 20 mg / 12,5 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 371 999 6 4)

B/90 (CIP : 34009 372 000 2 8)

Laboratoire Merck Serono

DCI	fosinopril / hydrochlorothiazide
Code ATC (2014)	C09BA09 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22 avril 1996 (procédure nationale) Octroi de l'AMM pour les boîtes de 30 et 90 : 21 décembre 2005	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classement ATC	2014 C C09 C09B C09BA C09BA09	Système cardiovasculaire Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion en association Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques Fosinopril et diurétiques

02 CONTEXTE

Examen du renouvellement de l'inscription des présentations de FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg B/30 et B/90 réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10 mars 2010 (JO du 13 octobre 2010).

FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg est une association fixe de fosinopril à 20 mg (inhibiteur de l'enzyme de conversion) et d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg (diurétique thiazidique).

Lors de sa dernière évaluation en date du 10/03/2010, la Commission a considéré que le SMR restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} aout 2009 au 2 juillet 2012).

Durant cette période, l'exposition à FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg est estimée à 48500 patients-années. Au totale, 4 cas liés à la tolérance de FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg ont été reçus dont 3 cas médicalement confirmés (insuffisance rénale, nausées et vertiges, œdème et prurit au niveau du visage, pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation).

A partir de ces 4 cas, aucun signal de tolérance n'a été identifié et aucune mise à jour du RCP n'a été nécessaire.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (voir **tableau 1** en annexe) :

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

4.6. Grossesse et allaitement

4.8. Effets indésirables

6.4. Précautions particulières de conservation

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2014), il a été observé 76 000 prescriptions de FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Les données de prescription fournies par le laboratoire sont les suivantes :

Au printemps 2014, le nombre de prescriptions de FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg était de 90 312. La majorité des prescriptions ont été réalisées par des médecins généralistes (89,8 %).

La proportion de patients homme et femme était similaire (46 080 hommes et 44 232 femmes). La population féminine traitée était plus âgée que la population masculine.

La posologie journalière moyenne était de 0,98 comprimé/jour.

La durée moyenne de prescription était de 69,5 jours. Parmi les prescriptions, 36,3 % étaient d'une durée comprise entre 22 et 30 jours, 57,9 % entre 31 jours et 4 mois et 1,3 % des prescriptions étaient d'une durée supérieure à 4 mois.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 10 mars 2010, la place de FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 10 mars 2010, n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▀ FOZIRETIC 20 mg / 12,5 mg constitue un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention chez les patients stabilisés par la prise séparée et concomitante des deux principes actifs aux mêmes doses.
- ▀ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
Chez la majorité des patients présentant une hypertension artérielle, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres antihypertenseurs (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, IEC, sartans, inhibiteur calcique) qui ont démontré un bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg reste important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

Tableau 1 : Tableau face / face des modifications de RCP

Ancien RCP	RCP au 10/10/2013
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u> En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. 4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> <u>Liées au fosinopril :</u> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4) Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC / ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux IEC au cours des 2 et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubrique 5.3). En cas d'exposition au cours du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> <u>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</u> 4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> <u>Lié au fosinopril</u> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4) Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé <u>aux patientes qui envisagent une grossesse</u> de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité <u>bien</u> établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition <u>à un IEC à partir</u> du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'<u>effectuer</u> une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Ancien RCP	RCP au 10/10/2013
<u>Liées à l'hydrochlorothiazide</u> En règle générale, les diurétiques thiazidiques et apparentés doivent être évités chez la femme enceinte et ne jamais être prescrits au cours des oedèmes physiologiques (et donc ne nécessitant pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie foetoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie foetale. Par ailleurs, dans de rares cas, des thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportées. Les diurétiques restent néanmoins un élément essentiel du traitement des oedèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte. En conséquence : ce médicament est déconseillé au cours du 1er trimestre de la grossesse et est contre-indiqué au cours des 2ème et 3ème trimestre de la grossesse. Le risque malformatif, s'il existe, est vraisemblablement faible. En cas d'exposition fortuite, la découverte d'une grossesse en cours de traitement ne justifie pas une interruption de celle-ci. Néanmoins, la voûte crânienne sera surveillée par échographie. En revanche, la découverte d'une grossesse sous cette association impose de modifier le traitement et ce, pendant toute la grossesse. <u>Allaitement</u> <u>Liées au fosinopril</u> Il n'existe pas de données concernant le passage du fosinopril dans le lait maternel. <u>Liées à l'hydrochlorothiazide</u> Les thiazidiques sont excrétés en faible quantité dans le lait maternel. Ont été observés : • une diminution voire une suppression de la sécrétion lactée,	<u>Lié à l'hydrochlorothiazide</u> <u>Le recul d'utilisation de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limité. Les données chez l'animal sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire. En raison du mécanisme d'action de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des second et troisième trimestres peut altérer la perfusion foetoplacentaire et entraîner des effets sur le fœtus ou le nouveau-né tels que ictère, déséquilibre de la balance hydro-électrolytique et thrombocytopénie. L'hydrochlorothiazide est déconseillé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire sans effet bénéfique sur l'évolution de la pathologie. L'hydrochlorothiazide est déconseillé pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle de la femme enceinte, à l'exception de rares situations pour lesquelles d'autres traitements ne peuvent être utilisés.</u> <u>Allaitement</u> <u>Lié au fosinopril</u> <u>En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de FOZIRETIC 20 mg/12.5 mg, comprimé sécable au cours de l'allaitement, FOZIRETIC 20 mg/12.5 mg, comprimé sécable est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.</u> <u>Liées à l'hydrochlorothiazide</u> <u>L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de FOZIRETIC 20 mg/12.5 mg, comprimé sécable durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si</u>

Ancien RCP	RCP au 10/10/2013
• des effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie), Du fait de leur appartenance aux sulfamides, il existe des risques d'allergie et d'ictère nucléaire. En conséquence l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée au cours de la période de l'allaitement. <u>Liées au fosinopril et à l'HCTZ</u> L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la période d'allaitement. Le fosinopril et l'hydrochlorothiazide sont excrétés dans le lait maternel. L'administration de diurétiques thiaziques pendant l'allaitement a été associée à une diminution voire une suppression de la sécrétion lactée, une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides, une hypokaliémie et un ictère nucléaire. En raison du risque de réactions indésirables graves chez l'enfant allaité, il faudra décider s'il est préférable d'arrêter l'allaitement ou le traitement, en prenant en considération l'importance du traitement pour la mère. 4.8 Effets indésirables (...) 6.4 Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation.	<u>FOZIRETIC 20 mg/12.5 mg, comprimé sécable est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.</u> 4.8 Effets indésirables (...) <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> <u>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.ansmsante.fr.</u> 6.4 Précautions particulières de conservation <u>A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.</u>