



**ENDGÜLTIGES GUTACHTEN DES AUSSCHUSSES FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN
GEMÄSS ARTIKEL 12 DER RICHTLINIE 75/319/EWG DES RATES, EINSCHLIESSLICH
ÄNDERUNGEN, FÜR**

Arzneimittel

Internationaler Freiname:	Terfenadin
Namen:	siehe Anhang A
Darreichungsformen:	Tablette (einschließlich überzogene Tablette und Filmtablette)
Stärke:	60 mg
Art der Anwendung:	Zur oralen Anwendung

Hintergrund

Am 19. November 1997 wurde ein Gutachten des CPMP für Terfenadin-haltige Arzneimittel gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, verabschiedet, das mit einer Mehrheit von 21 von 24 Stimmen das Fortbestehen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Übereinstimmung mit dem in Anhang I dargelegten Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels befürwortete. Die wissenschaftlichen Schlußfolgerungen und die Begründung für die Abänderung der Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel waren in Anhang B des betreffenden Gutachtens aufgeführt. Einige Mitglieder hatten abweichende Standpunkte vertreten, die im Anhang des betreffenden Gutachtens aufgeführt waren. Dieses Gutachten liegt mit seinen Anhängen als Anhang C bei.

Die Absicht, Einspruch gegen das Gutachten zu erheben, wurde am 12. Dezember 1997 von der Firma Prodes S.A., einem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Terfenadin 60 mg Tabletten, mitgeteilt.

Die Einspruchsbegründung ist am 21. Januar 1998 bei der EMEA eingegangen.

Die Prodes S.A. hat zwischen dem 28. Januar 1998 und dem 20. Februar 1998 zusätzliche schriftliche Informationen geliefert.

Einspruchsbegründung

Die von der Prodes S.A. gelieferte Einspruchsbegründung stützte sich auf den Wortlaut von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) und ist diesem Gutachten als Anhang beigelegt.

Grundlage des Gutachtens

Ausgehend von der Begründung des Einspruchs in bezug auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gelangt der CPMP zu folgender Schlußfolgerung:

1. Abschnitt 4.5 des Entwurfs der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Terfenadin-haltige Arzneimittel soll wie in Anhang I dargelegt abgeändert werden.

2. Eine solche Änderung des Entwurfs der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Terfenadin 60 mg Tabletten bezieht sich auch auf den Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Terfenadin 30 mg Tabletten und Terfenadin 6 mg/ml Suspension zur Einnahme, die deren jeweiligen Gutachten vom November 1997 als Anhang beilagen und dementsprechend überarbeitet werden müssen.

Endgültiges Gutachten

Nach Prüfung der Begründung des Einspruchs in bezug auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - wie im beiliegenden Bewertungsbericht dargelegt - ist der CPMP der Auffassung, daß sein Gutachten vom 19. November 1997 überarbeitet werden soll und der Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abgeändert werden soll.

Die Mitglieder des CPMP, die abweichende Standpunkte in bezug auf das Gutachten des CPMP vom 19. November 1997 vertraten, behielten ihre Standpunkte in bezug auf dieses Gutachten bei.

Der abgeänderte Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist in Anhang I enthalten.

Die wissenschaftlichen Schlußfolgerungen und die Begründung für die Abänderung des Entwurfs der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind in Anhang B aufgeführt.

Dieses Gutachten wird mit Anhang und Anlagen der Europäischen Kommission, den Mitgliedstaaten und den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt.

London, 25. Februar 1998

Im Namen des CPMP
Prof. J.-M. Alexandre, Vorsitzender

ANHANG A
VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN DER ARZNEIMITTEL UND DER INHABER
DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Handelsname	Packungsgröße (tabletten)
Österreich	Albert Roussel Pharma Altmansdorferstr. 104 1121 Wien	Triludan	10 30
Österreich	Mundipharma GmbH Apollogasse 16-18 1072 Wien	Terlane	10 30
Belgien	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brüssel	Triludan 60	14 28
Belgien	Cox Pharma Belgium Brixtonlaan 7 B-1930 Xaventem	Seldane 60	14 28
Dänemark	Astra Danmark A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund	Teldanex	20 50 100
Dänemark	Durascan Medical Products AS Svendborgvej 243 DK-5260 Odense S	Histanex	
Dänemark	Stada Arzneimittel AG Stadastr. 2-18 D-61118 Bad Vilbel Deutschland	Terfenadin "Stada"	
Finnland	Suomen Astra OY PL 6 02431 Masala	Teldanex	10 20 50 100
Frankreich	Biogalenique 82 rue Curial 75019 Paris	Terfenadine RPG	14
Frankreich	Cassenne Marion (Merrel Dow) Tour Roussel Hoechst 92910 Paris la Défense Cedex	Teldane	14 30
Frankreich	Laboratoires Cox France Tour Roussel Hoechst 1 Terrasse Bellini 92910 Paris la Défense Cedex	Terfenadine Henning	14
Frankreich	Teva Pharma Mme Boutin 3 Parc Ariane Immeuble Saturne 78284 Guyancourt Cedex	Terfenadine Teva Pharma	14
Deutschland	Aliud Pharma GmbH & Co KG Gottlieb-Daimler-Str. 19 D-89150 Laichingen	Terfenadin AL 60	20 50 100
Deutschland	Azupharma GmbH Dieselstr. 5 D-70839 Gerlingen	Histaterfen	20 50 100
Deutschland	BASF Generics GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 D-85737 Ismaning	Terfum	20 50 100 200

Deutschland	betapharm Arzneimittel GmbH Steinerne Furt 78 D-86167 Augsburg	Terfami	20 50 100 200 (5x40)
Deutschland	ct-Arzneimittel Chemische Tempelhof GmbH Lengeder Str. 42a D-13407 Berlin	Terfenadin von ct	20 50 100
Deutschland	ct-Arzneimittel Chemische Tempelhof GmbH Lengeder Str. 42a D-13407 Berlin	Terfenadin akut von ct	6
Deutschland	Dermapharm GmbH Arzneimittel Lochhamer Schlag 10 D-82166 Gräfelfing	Terfederm 60	20 50 100
Deutschland	Dolorgiet GmbH & Co KG Otto-von-Guericke-Str. 1 D-53754 Sankt Augustin	Aeroparan 60	20 50 250 (5x50)
Deutschland	Dr. August Wolf GmbH & Co Arzneimittel Sudbrackstr. 56 D-33611 Bielefeld	Hisfedin	20 50 100
Deutschland	Dr. Gerhard Mann Chem. Pharm. Fabrik GmbH Brunsbütteler Damm 165/173 D-13581 Berlin	Vividrin-Tabletten mit Terfenadin	20 50 100
Deutschland	Heumann Pharma GmbH Heideloffstr. 18-28 D-90478 Nürnberg	Terfenadin 60 Heumann	20 50 100 500 (5x100)
Deutschland	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen	Hexaterfen	20 50 100 200
Deutschland	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen	Terfat	20 50 100 200 (5x40)
Deutschland	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen	Lergium T 60	20 50 100 200 (5x40)
Deutschland	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen	Terfium	20 50 100
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Teldane 60	20 50 100 200 (10x20)
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Hisfedin	20 50 100
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Zeladin	20 50

Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Terfenadin Merrel	10 50
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Terfenadin- ratiopharm	20 50
Deutschland	Karl Engelhard Fabrik pharm. Präparate GmbH & Co KG Sandweg 94 D-60316 Frankfurt	Terfen-Diolan	20 50 100
Deutschland	Logomed Pharma GmbH Eckenheimer Landstr. 100-104 D-60318 Frankfurt	Logomed Allergie- tabletten	20 50 100
Deutschland	Mundipharma GmbH Mundipharmastr. 2 D-65549 Limburg	Terfemundin Tabletten	20 50 100
Deutschland	Mundipharma GmbH Mundipharmastr. 2 D-65549 Limburg	Terfemundin	20 50 100
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm	Terfenadin 60 Tabletten	20 50 100
Deutschland	Stadapharm GmbH Stadastr. 2-18 D-61118 Bad Vilbel	Terfenadin 60 Stada	20 50 100
Deutschland	TAD Pharmazeutisches Werk GmbH Heinz-Lohmann-Str. 5 D-27472 Cuxhaven	Terfenat T 60	20 50 100 200 (5x40)
Deutschland	Wyeth-Gruppe Durachemie GmbH & Co KG Schleebrüggenkamp 15 D-48159 Münster	Terfedura	20 50 100
Irland	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP Vereinigtes Königreich	Triludan	10 60
Irland	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY Vereinigtes Königreich	Terfenadine	60
Irland	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY Vereinigtes Königreich	Terfenor	10 60 100
Italien	Astra Farmaceutici Via Messina 38 20154 Milano	Allerplus	30
Italien	Bruno Farmaceutici Via Castello della Magliana 38 00100 Roma	Allerzil	30

Italien	Hoechst Farmaceutici Via Garofalo 39 20133 Milano	Triludan	30
Italien	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane	30
Luxemburg	Hexal A.G. Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Deutschland	Terfium 60 mg	20 50 100
Luxemburg	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brüssel Belgien	Triludan 60 mg	28
Niederlande	Albic B.V. Govert van Wijnkade 48 3144 EG Maassluis	Terfenadine Albic 60	30
Niederlande	Apothecon PO 514 3440 AM Woerden	Terfenadine 60 A	10 30 300
Niederlande	B.V. Pharbita Ronde Tocht 11 1507 CC Zaandam	Terfenadine 60 "pharbita"	10 30 50 250
Niederlande	Centrafarm Services B.V. Nieuwe Donk 9 4879 AC Etten-Leur	Terfenadine CF 60	10 50 100
Niederlande	Dumex B.V. Bothalaan 2 1217 JP Hilversum	Terfenadine Dumex 60	30 100
Niederlande	Eli Lilly Nederland B.V. Krijtwal 17-23 3432 ZT Nieuwegein	Terfenadine EB 60	30
Niederlande	Genfarma B.V. Sterrebaan 14 3606 EB Maarssen	Terfenadium 60	30
Niederlande	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorslaan 28 2182 BX Hillegom	Terfenadine 60	30
Niederlande	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan OTC tablet 60	30
Niederlande	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Terfenadine YM tablet 60	30
Niederlande	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan	30
Niederlande	Katwijk farma B.V. Archimedesweg 2 2333 CN Leiden	Terfenadine 60 Katwijk	30
Niederlande	Multipharma B.V. Gemeenschapspolderweg 28 1382 GR Weesp	MP-Terfenadine 60	10 30 300

Niederlande	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2003 RN Haarlem	Terfenadine 60 PCH	30
Niederlande	Rhone-Poulenc Rorer B.V. Bovenkerkenweg 6-8 1185 XE Amstelveen	Terfenadine Pharbil 60	3 6 10
Niederlande	Samenwerkende Apothekers Nederland Europalaan 2 3526 KS Utrecht	Terfenadine 60 Bij overgevoeligheids- reacties Samenwerkende Apothekers, tabletten 60 mg	10
Niederlande	Sudco B.V. Valkweg 12 6374 AE Landgraaf	Terfenadine 60	10 100
Portugal	Laboratorio Medinfar- Produtos Farmaceuticos, Lda Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 - 1 Venda Nova 2700 Amadora	Medoraxil	20
Portugal	Labotatórios Vitória Rua Elias Garcia, 28 Venda Nova 2700 Amadora	Terfax	20
Portugal	Hoechst Marion Roussel, Lda Estrada Nacional 249, Km 15 Apartado 39 2726 Mern Martins Codex	Triludan	20
Spanien	Cantabria Industrial Farmaceutica Ctra de Cazona Adarzo s/n 39011 Santander	Ternadin	20 30
Spanien	Ifidesa Aristegue Alameda de Urquijo, 27 48008 Bilbao	Rapidal	20 30
Spanien	Marion Merrell, S.A. Rda. General Mitre, 72-74 08017 Barcelona	Triludan	20 30
Spanien	Normon Nierenberg 10 28002 Madrid	Terfenadina Normon	20 30
Spanien	Prodes Trabajo s/n San Justo de Desvern 08960 Barcelona	Alergist	20 30
Spanien	Sigma Tau España SA Pl. Ind. Axque, Parcelas 13,14 Alcala de Henares 28806 Madrid	Cyater	20 30
Spanien	Novartis Consumer Health Gran Via de las Cortes Catalanas, 764 08013 Barcelona	Aldira	20 30

Schweden	Tika Läkemedel AB Box 2 22100 Lund	Teldanex	20 50 98 100 250
Vereinigtes Königreich	AH Cox & Co Ltd Whiddon Valley Barnstaple Devon EX32 8NS	Terfenadine	10 60
Vereinigtes Königreich	Approved Prescription Services Ltd Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG	Terfenadine (Histafen)	10 14 20 28 30 50 58 60
Vereinigtes Königreich	Dallas Burston Healthcare Ltd c/o Ashbourne Pharmaceuticals Victors Barns Hill Farm Brixworth Northampton NN6 9DQ	Terfenadine	10 56 60 500
Vereinigtes Königreich	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge MIDDLESEX UB9 5HP	Triludan	10 60
Vereinigtes Königreich	Lagap Pharmaceuticals Ltd 37 Woolmer Way Bordon HANTS GU35 9QE	Terfenadine	60
Vereinigtes Königreich	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY	Terfenadine	10 20 50 60 100
Vereinigtes Königreich	Penn Pharmaceuticals Ltd Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar Gwent NP2 3AA	Terfex	10 28 30 56 60 100
Vereinigtes Königreich	Sanofi Winthrop Ltd One Onslow Street Guilford Surrey GU16 5SG	Terfenadine	10 60
Vereinigtes Königreich	Teva Pharma BV Industrieweg 23 PO Box 217 3640 AE Mijdrecht Niederlande	Terfenadine	10 60 100 1000

Vereinigtes Königreich	Wallis Laboratory Ltd Laporte Way Luton Beds LU4 8WL	Terfenadine	10
			14
			20
			28
			30
			50
			58
			60

ANHANG B
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE
EINSCHRÄNKUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA AUF DER GRUNDLAGE DES GUTACHTENS DES CPMP GEMÄSS ARTIKEL 12 DER RICHTLINIE 75/319/EWG DES RATES

ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON TERFENADIN 60 mg TABLETTEN

Am 10. Februar 1997 beantragte Frankreich, der CPMP möge gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, ein Gutachten darüber abgeben, ob ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Terfenadin in bezug auf sein arrhythmogenes Potential und seine schweren kardialen Nebenwirkungen besteht. Das Gutachten sollte das gesamte Nebenwirkungsprofil von Terfenadin im Vergleich zu anderen nichtsedierenden Antihistaminika (NSAH), die für dieselben Anwendungsgebiete in der Europäischen Union erhältlich sind, berücksichtigen.

Der CPMP prüfte auf seinen Sitzungen vom 17.-19. November 1997 und 23.-25. Februar 1998 die durch das Verfahren aufgeworfenen Fragen und kam aufgrund der ihm zugeleiteten Informationen zu folgenden Schlußfolgerungen:

SICHERHEIT

Pharmakologische Daten

Terfenadin ist ein hochwirksamer Hemmer verschiedener kardialer Kaliumkanäle. Bei Tieren und beim Menschen ist die Wirkung von Terfenadin auf die QTc-Zeit dosisabhängig. Die Wirkung ist bei Herzpatienten ausgeprägter. Eine statistisch signifikante Verlängerung der QTc-Zeit ist nach gleichzeitiger Verabreichung von Terfenadin mit Grapefruitsaft, Azol-Antimykotika und Makrolid-Antibiotika beobachtet worden.

Terfenadin wird rasch in Metabolite umgewandelt, die offenbar die Dauer des Aktionspotentials des Herzens nicht beeinflussen. Eine Überdosierung oder die Mißachtung von Gegenanzeigen kann jedoch zu erhöhten Plasmaspiegeln und dadurch zu kardiotoxischen Wirkungen führen.

Elektrophysiologisch könnten einige andere NSAH günstiger sein, doch wieder andere, bei denen entweder die Muttersubstanz oder der Metabolit kardiotoxisch ist, scheinen ein ähnliches kardiotoxisches Potential zu bergen.

Spontanmeldung von Arzneimittelnebenwirkungen

Soweit dies nach den Spontanmeldungen zu beurteilen ist, sind schwere Arzneimittelnebenwirkungen im Zusammenhang mit Terfenadin selten. Die Anzahl der Spontanmeldungen schwerer kardialer Nebenwirkungen einschließlich Todesfälle ist für Terfenadin relativ höher als für andere NSAH. Die in einigen Mitgliedstaaten seit 1992 verzeichnete Zunahme von Spontanmeldungen über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Terfenadin (absolut und bezogen auf die Verkaufszahlen) ist bei anderen NSAH nicht beobachtet worden und deutet wahrscheinlich auf Verzerrungen bei den Meldungen (reporting-bias) hin.

Eine erhebliche Anzahl der Spontanmeldungen von schweren kardialen Terfenadin-bedingten Nebenwirkungen ging offensichtlich auf eine unsachgemäße Anwendung des Arzneimittels zurück. Mehrere Risikofaktoren sind erkannt worden, die eine Kardiotoxizität unter Terfenadin zu prädisponieren scheinen.

Pharmakologisch-epidemiologische Daten

Sieben Kohortenstudien mit einer Studienpopulation zwischen 23.949 und 1.007.467 Patienten wurden berücksichtigt (fünf publizierte Studien: Herings (1993), Pratt (1994), Hanrahan (1995), Staffa (1995), Brandenbourg (Abstract 1996) und zwei unveröffentlichte Studien: Martinez und Suissa sowie Garcia Rodriguez).

Alle epidemiologischen Daten zusammengekommen deuten darauf hin, daß das Risiko kardiotoxischer Wirkungen aller nichtsedierenden Antihistaminika zwar niedrig, aber höher war als bei Personen, die keine solchen Mittel einnahmen. Es gab keine Hinweise auf einen Unterschied im Risiko zwischen den geprüften NSAH. Trotz der unvermeidlichen Beschränkungen von epidemiologischen Studien wurde die Auffassung vertreten, daß die durchgeführten Studien gezeigt hatten, daß das kardiotoxische Risiko feststellbar war. Die Pratt-Studie deutete an, daß das Risiko der Kardiotoxizität in Verbindung mit Terfenadin bei Vorliegen von Risikofaktoren wie der gleichzeitigen Behandlung mit Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 deutlich erhöht sein könnte (RR 23,6, CI 7,3-75,9). Die epidemiologischen Studien zeigten auch, daß die untersuchten Inhibitoren in 0,5-1% der Fälle zusammen mit NSAH angewendet wurden.

WIRKSAMKEIT

Die Hauptanwendungsgebiete waren die saisonale allergische Rhinitis, perenniale allergische Rhinitis, chronische Urtikaria und andere Hautleiden mit chronischem Juckreiz. Bei Anwendung für die genehmigten Anwendungsgebiete wird die Wirksamkeit von Terfenadin-haltigen Arzneimitteln als vergleichbar mit anderen NSAH betrachtet.

NUTZEN-RISIKO-ANALYSE

Die pharmakologisch-epidemiologischen Daten und die Spontanmeldungen lassen darauf schließen, daß trotz Einschränkungen und wiederholter Information über die mit Terfenadin verbundenen Risiken die gleichzeitige Verordnung kontraindizierter Arzneimittel und die fehlerhafte Anwendung in Form der Überdosierung vorkommen. Die fehlerhafte Anwendung von Terfenadin (einschließlich der Einnahme zusammen mit Grapefruitsaft oder des Zwei- bis Dreifachen der empfohlenen Tagesdosis) kann schwerwiegende Folgen nach sich ziehen.

Es wird die Schlußfolgerung gezogen, daß die Sicherheit von Terfenadin annehmbar war, wenn das Präparat entsprechend den Empfehlungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angewendet wurde. Die Vorsichtsmaßnahmen für eine sichere Anwendung waren jedoch umfangreich und sogar noch komplizierter geworden. Auch für die sichere Anwendung einiger anderer NSAH sind Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, und es wurde keine Grundlage dafür gesehen, Terfenadin anders zu behandeln als diese NSAH.

Es wird die Auffassung vertreten, daß das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terfenadin 60 mg Tabletten annehmbar ist und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten werden sollten, vorausgesetzt, daß:

- die Anwendungsgebiete auf Erwachsene und Kinder über 12 Jahren und 50 kg Körpergewicht beschränkt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung bei Kindern zu vermeiden,
- die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC) unter besonderer Berücksichtigung der Gegenanzeigen bei Leber- oder Herzkrankheiten und der pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Terfenadin und anderen Substanzen, wie in Anhang III aufgeführt, überarbeitet werden.

Diesen Schlußfolgerungen stimmten die CPMP-Mitglieder Frau Genoux-Hames, Prof. Trouvin und Dr. Abadie nicht zu:

Angesichts der Erfahrungen in Frankreich insbesondere seit 1992 und aufgrund der Schwere der kardialen Nebenwirkungen, darunter auch Todesfälle, waren sie der Auffassung, daß die sichere CPMP/255/98-DE

Anwendung von Terfenadin durch eine restriktivere SPC nicht ausreichend sichergestellt wäre und daß die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Terfenadin-haltigen Arzneimittel widerrufen werden müssen.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuß hat das Verfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates für Terfenadin geprüft.
- Der Ausschuß war sich einig, daß die Sicherheit von Terfenadin-haltigen Arzneimitteln wegen deren arrhythmogenen Potentials und ihrer schweren kardialen Nebenwirkungen, für die verschiedene Risikofaktoren festgestellt worden sind, besondere Sorge bereitet und daß deshalb die Sicherheit von Terfenadin nur dann als annehmbar betrachtet werden kann, wenn das Präparat gemäß den sehr strengen Anweisungen angewendet wird, da in Verbindung mit einem der Risikofaktoren schwerwiegende Folgen eintreten können.
- Der Ausschuß war sich einig, daß die Wirksamkeit von Terfenadin-haltigen Arzneimitteln als vergleichbar mit der anderer NSAH betrachtet wird.
- Der Ausschuß prüfte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terfenadin-haltigen Arzneimitteln und kam zu der Auffassung, daß das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terfenadin 60 mg Tabletten annehmbar ist und daß die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten werden soll, vorausgesetzt, daß die SPC wie in Anhang I angegeben geändert wird.

hat die EMEA das Fortbestehen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Terfenadin 60 mg Tabletten in Übereinstimmung mit dem in Anhang I dargelegten Entwurf der SPC befürwortet.

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siehe Anhang A

2. ZUSAMMENSETZUNG (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Eine Tablette enthält 60 mg Terfenadin.

Zu den sonstigen Bestandteilen siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Linderung der Symptome der allergischen Rhinitis und Konjunktivitis und von allergischen Hautreaktionen.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Die Patienten sind anzuweisen, bei unzureichender Symptomlinderung

- die Maximaldosis nicht zu überschreiten
- keine zusätzlichen anderen Antihistaminika (auch keine nicht-verschreibungspflichtigen Präparate) einzunehmen, sondern ihren Arzt zu konsultieren.

Terfenadin soll nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre:

Diese Dosierungsempfehlung für 60 mg-Tabletten gilt für Kinder über 12 Jahre sofern ihr Körpergewicht 50 kg übersteigt.

Allergische Rhinitis und Konjunktivitis:

Die Anfangsdosis beträgt 60 mg täglich (eine Tablette). Sie kann auf 120 mg (zwei Tabletten) täglich gesteigert werden, falls nötig.

Die Tagesgesamtdosis kann als eine Einzeldosis oder verteilt auf zwei Dosen eingenommen werden.

Allergische Hauterscheinungen:

60 mg (eine Tablette) zweimal täglich. Alternativ können 120 mg (zwei Tabletten) morgens eingenommen werden.

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:

Eine normale altersabhängige Einschränkung der Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung für Terfenadin. Jedoch ist eine Dosisreduktion um 50 % ratsam bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/Minute.

4.3. Gegenanzeigen

Terfenadin-Zubereitungen dürfen nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Terfenadin oder einen der sonstigen Bestandteile angewendet werden.

Eine deutliche Einschränkung der Leberfunktion oder eine gleichzeitige Behandlung mit Inhibitoren des hepatischen Cytochrom-P-450 3A4-Isoenzymes (CYP3A4) können eine Verlangsamung des

Terfenadin-Metabolismus bewirken. Akkumulation von nicht metabolisiertem Terfenadin kann eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG bewirken, mit dem Risiko lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmien.

Deshalb ist Terfenadin bei folgenden Begleitumständen kontraindiziert:

- deutlich eingeschränkte Leberfunktion (z. B. bei Patienten mit Ikterus, Hepatitis, Zirrhose)
- gleichzeitige Behandlung mit antimykotisch/antimikrobiell wirkenden Azol-Abkömmlingen (einschließlich topischer Antimykotika)
- gleichzeitige Behandlung mit Makrolid-Antibiotika (einschließlich topischer Makrolid-Antibiotika)
- gleichzeitige Behandlung mit Mibefradildihydrochlorid
- gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, daß sie den Metabolismus von Terfenadin in der Leber hemmen.

Diese werden unter 4.5. (Interaktionen) aufgeführt.

Während einer Terfenadin-Behandlung soll kein Grapefruitsaft getrunken werden.

Terfenadin ist auch kontraindiziert bei Patienten mit bekannter QT-Verlängerung (korrigierte QT-Zeit, $QT_C > 440$ ms), z.B. bei angeborenem QT-Syndrom oder bei Umständen, die zu einer QT-Verlängerung führen können, wie z.B.:

- klinisch relevante Bradykardie
- anamnestisch bekannte symptomatische Arrhythmien
- alle anderen klinisch relevanten Herzerkrankungen
- gleichzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I oder III
- gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, daß sie das QT-Intervall verlängern;
diese werden auch unter 4.5. (Wechselwirkungen mit anderen Mitteln) aufgeführt
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, und medizinische Umstände oder Behandlungen mit Arzneimitteln, die solche Störungen induzieren können. Dies umfaßt auch Anorexie, Erbrechen und Diarrhoe.

4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhte Terfenadin-Konzentrationen, entweder durch Überdosierung, deutlich eingeschränkte Leberfunktion oder gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren können QT-Intervallverlängerungen hervorrufen mit dem Risiko lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien (wie z. B. schwere ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes und Kammerflimmern).

Patienten, die aus anderen Gründen QT-Verlängerungen aufweisen können, sind möglicherweise ebenfalls durch diese kardialen Reaktionen auf Terfenadin gefährdet.

Terfenadin ist abzusetzen, sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen oder Krampfanfälle auftreten, und der Patient ist auf QT-Verlängerung und Arrhythmien zu untersuchen.

In der Mehrzahl der Fälle, in denen schwere kardiale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Terfenadin berichtet wurden, wurde festgestellt, daß zu Arrhythmien prädisponierende Faktoren vorlagen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, die oben genannten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen sorgfältig zu beachten.

Siehe auch Abschnitt 4.3. und 4.5.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Inhibitoren des hepatischen CYP3A4 kann den Metabolismus von Terfenadin verringern. Die Akkumulation von nichtmetabolisiertem Terfenadin kann eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG hervorrufen mit dem Risiko von lebensbedrohlichen kardialen Arrhythmien.

Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Terfenadin und folgenden Arzneimitteln, die den Metabolismus von Terfenadin in der Leber hemmen, sind zu erwarten:

- antimykotisch/antimikrobiell wirkende Azol-Abkömmlinge wie z. B. Miconazol, Ketoconazol und Itraconazol (einschließlich topischer Antimykotika)
- Makrolid-Antibiotika wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Troleandomycin (einschließlich topischer Makrolid-Antibiotika)
- Mibefradildihydrochlorid
- Zileuton
- die Serotonin-Reuptake-Hemmer Fluvoxamin, Fluoxetin, Nefazodon, Paroxetin, Citalopram
- die HIV-Protease-Inhibitoren Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir.

Während der Behandlung mit Terfenadin soll kein Grapefruitsaft getrunken werden, da dies den Terfenadinabbau verzögern kann.

Pharmakodynamische Interaktionen können auftreten zwischen Terfenadin und anderen potentiell arrhythmogenen Medikamenten, wie z. B. mit:

- anderen Antihistaminika, die das QT-Intervall verlängern
- Antiarrhythmika, insbesondere der Klasse I und III
- Bepidil
- Trimethoprim
- Sparfloxacin
- Cisaprid
- trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Lithium
- Probutol
- Pentamidin
- Halofantrin.

Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Elektrolytstörung induzieren, können ebenfalls eine QT-Verlängerung verursachen und so mit Terfenadin interagieren. Dazu gehören:

- Diuretika und Laxanzien
- unphysiologisch hohe Dosen von Steroidhormonen mit mineralocorticoider Wirkung (z. B. systemische Anwendung von Fludrocortison).

Die gleichzeitige Behandlung mit in diesem Abschnitt genannten Arzneimitteln ist kontraindiziert. Diese Arzneimittel sind auch im Abschnitt 4.3. (Gegenanzeigen) erwähnt.

Diese Aufzählung kann nicht vollständig sein, und jedes Arzneimittel, von dem bekannt ist, daß es entweder den Terfenadin-Metabolismus signifikant hemmen (durch CYP3A4-Hemmung) oder das QT-Intervall verlängern kann, soll ebenfalls nicht zusammen mit Terfenadin angewendet werden.

Vor der gleichzeitigen Anwendung von Terfenadin mit einem anderen, insbesondere einem neu verfügbaren Arzneimittel, ist dessen Fachinformation dahingehend zu prüfen, ob eine Interaktion (durch CYP3A4-Hemmung oder QT-Verlängerung) zwischen diesem Mittel und Terfenadin möglich ist.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teratogene/nicht-teratogene Wirkungen: Es wurden keine Anzeichen von Teratogenität in Reproduktionsstudien an Tieren beobachtet. Fetotoxizität wurde bei Abwesenheit maternal toxischer Effekte nicht beobachtet.

Wirkungen auf die Fertilität: Bei Abwesenheit von maternal toxischen Effekten zeigte Terfenadin in Studien an Ratten keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Terfenadin soll normalerweise nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, außer wenn nach ärztlicher Einschätzung der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

Der Carboxylsäure-Metabolit (Fexofenadin) ist in der menschlichen Muttermilch nach Verabreichung von Terfenadin nachweisbar. Daher sollen Säuglinge keine Muttermilch von Patientinnen erhalten, die mit Terfenadin behandelt werden, außer wenn nach ärztlicher Einschätzung der erwartete Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für den Säugling überwiegt.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

In objektiven Tests wurden keine negativen Auswirkungen von Terfenadin auf das Zentralnervensystem beobachtet. Berichte über Benommenheit sind selten. Somit sind die Patienten normalerweise fahrtüchtig und können auch Aufgaben, die Konzentration erfordern, ausführen.

Patienten sollten ihre individuelle Reaktion überprüfen, bevor sie Auto fahren oder komplizierte Aufgaben erledigen.

4.8. Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen:

Die schwerwiegendsten, wenngleich sehr seltenen, Nebenwirkungen, die durch Terfenadin ausgelöst werden können, sind solche, die die QT-Verlängerung betreffen. Diese schließen schwerwiegende, potentiell lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien ein, z. B. schwere ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes, Kammerflimmern und Herzstillstand. Palpitationen können Frühsymptome sein, Hypotension, Schwindel, Synkopen und Krampfanfälle die Folgeerscheinungen.

Verschiedene andere Nebenwirkungen wurden spontan gemeldet seitdem sich Terfenadin im Markt befindet. Dazu gehören:

- Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Depression, Alpträume, Benommenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel
- Zittern, Schwitzen, Parästhesien, Sehstörungen
- Anaphylaxie, Angioödem, Bronchospasmus
- Pruritus, Hauterscheinungen (einschließlich Exanthem, Urtikaria, Erythema multiforme und Photosensitivität), Haarausfall, Dünnerwerden des Haares
- Mund-, Nasen- und Halstrockenheit, gastrointestinale Beschwerden
- Transaminaseerhöhung, Cholestase, Ikterus, Hepatitis
- Thrombozytopenie
- Galaktorrhoe, Menstruationsbeschwerden (einschl. Dysmenorrhoe)
- Häufigeres Wasserlassen
- Muskuloskelettale Symptome.

4.9. Überdosierung

Erfahrungen beim Menschen

In einigen Fällen traten QT-Verlängerung, Herzstillstand und schwere, potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern oder Torsades de pointes schon bei Überdosen von nur 360 mg und bis zu 15 Stunden nach der Einnahme auf.

Symptome

Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schwindel, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Zittern, in einigen Fällen Krampfanfälle, Sinustachykardie, Hypotension, Palpitation, ventrikuläre Arrhythmien (hauptsächlich Torsades de pointes). Kardiale Reaktionen können auftreten, ohne daß ZNS-Symptome vorliegen.

Maßnahmen

Neben Standardmaßnahmen zur Entfernung nicht resorbierter Substanz wird kardiales Monitoring über mindestens 24 Stunden und eine Kontrolle des QT-Intervalls empfohlen.

Treten wiederholt Episoden von Torsades de pointes auf, ist ein temporärer Herzschrittmacher empfehlenswert.

Hämodialyse oder Hämo-perfusion entfernen den Carboxylsäure-Metaboliten von Terfenadin nicht wirksam aus dem Blut. Es gibt keine Information zur Dialysierbarkeit von Terfenadin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Therapeutische Klassifizierung: Antihistaminikum, H₁-Antagonist, ATC-Code: R06A X12.

Wirkmechanismus: Antagonistische Wirkung auf H₁-Rezeptoren.

Terfenadin unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus; die Wirkung wird durch den aktiven Metaboliten Carboxy-Terfenadin erzielt. Das Präparat zeigt spezifische antagonistische Wirkung auf H₁-Rezeptoren und beeinflusst Histamin-induzierte Hautquaddeln mit einem Wirkungsmaximum nach 4 Stunden. Im klinisch relevanten Dosisbereich verursacht es weder anticholinerge, adrenerge oder serotonerge noch sedierende Effekte.

Bei in vitro Experimenten zeigte Terfenadin, aber nicht sein aktiver Metabolit, bereits bei Konzentrationen, die schon bei mäßiger Überdosierung, bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Leberfunktion oder bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP 3A4-Inhibitoren im menschlichen Plasma erreicht werden, eine starke Hemmwirkung auf bestimmte Kaliumkanäle am Herzen. Dieser Effekt kann die Verlängerung der kardialen Repolarisation erklären, die sich bei erhöhten Spiegel von nicht metabolisiertem Terfenadin als QT-Verlängerung zeigt.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Terfenadin wird rasch resorbiert und unterliegt nach oraler Gabe einer fast vollständigen First-Pass-Biotransformation in zwei Metabolite, die durch das Enzym CYP 3A4 gebildet werden. Der Carboxy-Terfenadin-Metabolit (Fexofenadin) ist aktiv, der andere (N-dealkyliertes Terfenadin) ist inaktiv: Als Folge dieser ausgeprägten First-Pass-Biotransformation gelangen weniger als 1 % nicht-metabolisiertes Terfenadin in den systemischen Kreislauf. Die Elimination von Carboxy-Terfenadin erfolgt mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 20 Stunden. Bei Einmalgabe von bis zu 180 mg Terfenadin ist die Plasmakinetik des aktiven Metaboliten dosislinear. Bei therapeutischen Dosen (zweimal täglich 60 mg) werden im Steady-State mittlere Plasma-Spitzenkonzentrationen

von 1,7 ng/ml für Terfenadin und 340 ng/ml für Carboxy-Terfenadin gemessen. Von letzterem werden ein Drittel über den Urin und zwei Drittel fäkal ausgeschieden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion können erhöhte Plasmaspiegel von Terfenadin und erniedrigte Konzentrationen von Carboxy-Terfenadin gefunden werden (s. auch Abschnitt 4.3.).

Eine normale altersabhängige Einschränkung der Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung für Terfenadin. Jedoch ist eine Dosisreduktion um 50 % ratsam bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/Minute.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Hunden lösten hohe Dosen einige zentralnervöse Symptome wie Ataxie, Zittern, Versteifung und Schwäche aus. Niedrigere Dosen wurden ohne Nebenwirkungen vertragen.

Terfenadin hat keine spezifischen mutagenen Wirkungen und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen zeigten kein karzinogenes Potential.

Studien an Ratten und Kaninchen zeigten kein teratogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Hilfsstoffe

Eine 60 mg Tablette enthält:

6.2. Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

-

6.4. Besondere Lagerungshinweise

-

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen: siehe Anhang A

7. NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Siehe Anhang A

8. ZULASSUNGSNUMMER

-

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

-

10. STAND DER INFORMATION

-