



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

Arzneimittel

Internationaler Freiname:	Terfenadin und Pseudoephedrinhydrochlorid
Namen:	siehe Anhang A
Darreichungsformen:	Tablette (einschließlich überzogene Tablette und Filmtablette)
Stärke:	Terfenadin: 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid: 120 mg
Art der Anwendung:	Zur oralen Anwendung

Grundlage des Gutachtens

Am 10. Februar 1997 hat Frankreich ein Verfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, bei der EMA beantragt. Die Begründung für das Einleiten des Verfahrens wurde am 10. Februar 1997 vorgelegt und ist diesem Gutachten beigelegt. Die Frage, die Frankreich an den CPMP richtete, lautete:

“ein Gutachten dazu abzugeben, 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, die für dieselben Anwendungsgebiete in der Europäischen Union erhältlich sind, berücksichtigen.”

Die Angelegenheit wurde am 19. Februar 1997 an den CPMP weitergeleitet.

Das oben erwähnte Verfahren wurde wie folgt durchgeführt.

Am 19. Februar 1997 setzte der CPMP zunächst eine Frist von 90 Tagen, die am 14. Mai 1997 um weitere 90 Tage verlängert wurde.

Ausgehend von der Begründung für dieses Verfahren wurden den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen die folgenden Fragen zugeleitet:

1. Bitte geben Sie Auskunft über Ihre Terfenadin-haltigen Arzneimittel, die in der Europäischen Union auf dem Markt erhältlich sind (Anwendungsgebiete, empfohlene Dosierungen, Anwendungsdauer, Verkaufszahlen und Verschreibungspflichtstatus).
2. Bitte geben Sie Auskunft über Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen von Terfenadin im Vergleich zu anderen nichtsedierenden Antihistaminika in der EU, die zur Linderung derselben Erkrankungen verwendet werden, unter besonderer Berücksichtigung schwerwiegender Nebenwirkungen (insbesondere Kardiotoxizität und ähnlicher Nebenwirkungen), deren Folgen sowie Risikofaktoren.
3. Bitte belegen Sie die Wirksamkeit von Terfenadin in seinen Anwendungsgebieten im Vergleich zu anderen nichtsedierenden Antihistaminika, die bereits auf dem Markt der EU erhältlich sind (vergleichendes Studiendesign, Patientenpopulation, Wirksamkeitsendpunkte).

4. Welche Maßnahmen wurden bereits getroffen, um das Risiko kardialer Nebenwirkungen auf ein Mindestmaß zu reduzieren, insbesondere was die Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) betrifft, und welche Auswirkungen hatten sie?
5. Welche neuen Maßnahmen könnten ergriffen und welche zusätzlichen Informationen könnten gegeben werden, um die Prävention schwerer kardialer Nebenwirkungen zu verbessern, deren Auftreten zu minimieren und deren Folgen zu entschärfen?

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben bis zum 9. Juli 1997 schriftliche Erklärungen abgegeben.

Eine Anhörung der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat am 23. Juli 1997 stattgefunden.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben zwischen dem 15. August 1997 und dem 30. Oktober 1997 zusätzliche schriftliche Informationen geliefert.

Gutachten

Nach Prüfung der Unterlagen - wie im beigefügten Bewertungsbericht dargelegt - empfiehlt der CPMP für alle im Anhang A aufgeführten Arzneimittel den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Die wissenschaftlichen Schlußfolgerungen und die Begründung für den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang B dargelegt.

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

London, 19. November 1997

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 Altmandorferstr. 104 1121 Wien	Teldafed- Manteltabletten	10 30
Belgien	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brüssel	Teldafen	20
Italien	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane D	20
Luxemburg	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brüssel Belgien	Teldafen	20
Portugal	Hoechst Marion Roussel, Lda Estrada Nacional 249, Km 15 Apartado 39 2726 Mern Martins Codex	Trilufen	20

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

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 TERFENADINPSEUDOEPHEDRINHYDROCHLORID IN DER DARREICHUNGSFORM TABLETTEN (im folgenden als Terfenadin-Pseudoephedrin in der Darreichungsform Tabletten bezeichnet)

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 die Angelegenheit auf seiner Sitzung vom 17.-19. November 1997 und kam aufgrund der Beurteilung der Ad-hoc-Sachverständigengruppe und der vom Berichtersteller und vom Mitberichtersteller verteilten Bewertungsberichte 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 getesteten 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.

Pseudoephedrin ist ein Sympathomimetikum mit direkten und indirekten Wirkungen auf adrenerge Rezeptoren. Seine Verwendung ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert. Es ist bekannt, daß Pseudoephedrin proarrhythmische Wirkungen hat, die zusammen mit denen von Terfenadin schwere Herzrhythmusstörungen hervorrufen können.

Deshalb weist das Kombinationspräparat Terfenadin-Pseudoephedrin ein unannehmbares Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.

BEGRÜNDUNG FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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 (einschließlich der gleichzeitigen Gabe von arrhythmogenen Arzneimitteln), besondere Sorge bereitet.

- Der Ausschuß war sich einig, daß sich durch Hinzufügen von Pseudoephedrin zu Terfenadin die Wirksamkeit von Terfenadin nicht erhöht.

- Der Ausschuß prüfte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terfenadin-haltigen Arzneimitteln. Er kam zu der Auffassung, daß das Hinzufügen von Pseudoephedrin zu Terfenadin dessen arrhythmogenes Potential vergrößern kann. Deshalb wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terfenadin-Pseudoephedrin in der Darreichungsform Tabletten als unannehmbar erachtet. Der Ausschuß kam zu der Schlußfolgerung, daß Terfenadinpseudoephedrin in der Darreichungsform Tabletten vom Markt genommen werden soll.

hat die EMEA den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Terfenadin-Pseudoephedrin in der Darreichungsform Tabletten befürwortet.