



**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE
CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO
MODIFICADA, PARA**

Medicamentos

Denominación Común Internacional:	Terfenadina
Nombres:	véase Anexo A
Formas farmacéuticas:	Comprimidos (comprimidos revestidos y comprimidos con cubierta pelicular)
Dosis:	120 mg
Vía de administración:	Vía oral

Fundamento del dictamen

El 10 de febrero de 1997 Francia presentó a la EMEA una remisión de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo modificada. El fundamento de la remisión se presentó ante la EMEA el 10 de febrero de 1997 y se adjunta a este dictamen. El asunto tratado en la remisión del CPMP era el siguiente:

“emitir un dictamen sobre si existe una relación beneficio/riesgo desfavorable para la terfenadina en relación con su potencial arritmogénico y sus efectos adversos graves sobre el corazón. El dictamen debería tener en cuenta el perfil global de seguridad de la terfenadina en comparación con los fármacos antihistamínicos no sedantes alternativos existentes, comercializados para las mismas indicaciones en la Unión Europea”.

La cuestión fue remitida al CPMP el 19 de febrero de 1997.

La remisión mencionada ha sido objeto de la respuesta que figura más adelante.

El período de tiempo inicial acordado por el CPMP con fecha 19 de febrero de 1997 fue de 90 días, ampliado a un período adicional de 90 días el 14 de mayo de 1997.

Sobre la base de la remisión, los aspectos presentados a los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización fueron:

1. Presentación de información sobre sus productos a base de terfenadina comercializados en el mercado de la UE (indicaciones, dosis recomendadas, duración, cifras de ventas y situación jurídica).
2. Presentación de información sobre el perfil y la incidencia de reacciones adversas a la terfenadina en comparación con otros antihistamínicos no sedantes comercializados en la UE y utilizados para tratar las mismas patologías, haciendo especial referencia a los episodios adversos graves (con respecto a la cardiotoxicidad y otros efectos), resultados y factores de riesgo.
3. Presentación de pruebas de la eficacia de la terfenadina en sus indicaciones, en comparación con otros antihistamínicos no sedantes ya comercializados en la UE (diseño del estudio comparativo, población de pacientes, criterios de valoración de la eficacia).

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK

Tel: (+44-171) 418 84 00 Fax: (+44-171) 418 85 51

E-Mail: mail@emea.eudra.org <http://www.eudra.org/emea.html>

4. ¿Qué medidas previas se han adoptado a fin de minimizar el riesgo de reacciones adversas sobre el corazón, especialmente en lo que respecta a la información del RCP, y cual ha sido el efecto?.
5. ¿Qué nuevas medidas e información se podrían adoptar con el fin de mejorar el control, la aparición y las consecuencias de las reacciones cardíacas graves?

Los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron alegaciones escritas el 9 de julio de 1997.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización proporcionaron alegaciones verbales el 23 de julio de 1997

Los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron información adicional entre el 15 de agosto de 1997 y el 30 de octubre de 1997.

Dictamen

El CPMP, tras examinar la cuestión de acuerdo con el informe de evaluación que figura adjunto, considera que las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos relacionados en el Anexo A deben ser revocadas.

Las conclusiones científicas y el fundamento de la revocación de las autorizaciones de comercialización se detallan en el Anexo B.

El presente dictamen, junto con sus anexos y apéndices, se transmite a la Comisión Europea, a los Estados miembros y a los titulares de las autorizaciones de comercialización.

Londres, a 19 de noviembre de 1997

En nombre del CPMP

Prof. J.-M. Alexandre, Presidente

ANEXO A
LISTA DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO Y DE LOS TITULARES DE LAS
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Tamaño del envase (comprimidos)
Austria	Albert Roussel Pharma Altmansdorferstr. 104 1121 Wien	Triludan	10 30
Austria	Mundipharma GmbH Apollgasse 16-18 1072 Wien	Terlane	10 30
Bélgica	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourd, 155 1140 Brussels	Triludan 120	10 20
Dinamarca	Astra Danmark A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund	Teldanex	10 30 100
Dinamarca	Durascan Medical Products AS Svendborgvej 243 DK-5260 Odense S	Histanex	
Finlandia	Suomen Astra OY PL 6 02431 Masala	Teldanex	10 30 100
Francia	Cassenne Marion (Merrel Dow) Tour Roussel Hoechst 92910 Paris la Défense Cedex	Teldane	7 15 20
Francia	Laboratoires Cox France Tour Roussel Hoechst 1 Terrasse Bellini 92910 Paris la Défense Cedex	Terfenadine Henning	15
Alemania	Azupharma GmbH Dieselstrasse 5 D-70839 Gerlingen	Histaterfen 120	20 50
Alemania	BASF Generics GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 D-85737 Ismaning	Terfum forte	20 50 100 200
Alemania	betapharm Arzneimittel GmbH Steinerne Furt 78 D-86167 Augsburg	Terfami forte	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	ct-Arzneimittel Chemische Tempelhof GmbH Lengeder Str. 42a D-13407 Berlin	Terfenadin 120 von ct	20 50
Alemania	Dermapharm GmbH Arzneimittel Lochhamer Schlag 10 D-82166 Gräfelfing	Terfederm 120	20 50
Alemania	Dr August Wolf GmbH & Co Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 D-33611 Bielefeld	Hisfedin 120	20 50 100
Alemania	Heumann Pharma GmbH Heideloffstrasse 18-28 D-90478 Nurnberg	Terfenadin 120 Heumann	20 50

Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfium forte 120	20 50 100 200
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfallerg T 120	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfium 120 akut	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Lergium T 120	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Neuroterf T 120	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfen T 120	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfhexal T 120	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Fomos	20 50 100
Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Teldane 120	20 50 100
Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Teldane 120	20 50 100
Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Terfenadin-ratiopharm forte	20 50 100
Alemania	Karl Engelhard Fabrik pharm. Präparate GmbH & Co KG Sandweg 94 D-60316 Frankfurt	Terf 120 Eng	20 50
Alemania	Neosan Arzneimittel- Vertriebsgesellschaft mbH Filchnerstr. 22 D-89231 Neu-Ulm	Terf 120 Neurax	20 50
Alemania	Neosan Arzneimittel- Vertriebsgesellschaft mbH Filchnerstr. 22 D-89231 Neu-Ulm	Terfen 120 mg Neosan	20 50

Alemania	Neosan Arzneimittel- Vertriebsgesellschaft mbH Filchnerstr. 22 D-89231 Neu-Ulm	Terfenadin 120 mg Tab Neosan	20 50
Alemania	Neosan Arzneimittel- Vertriebsgesellschaft mbH Filchnerstr. 22 D-89231 Neu-Ulm	Terfenadin Tab 120 mg Neosan	20 50
Alemania	Neosan Arzneimittel- Vertriebsgesellschaft mbH Filchnerstr. 22 D-89231 Neu-Ulm	Terfenadin 120 mg NeosanTab	20 50
Alemania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm	Terfen 120 TA	20 50
Alemania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm	Terfen-ratiopharm 120	20 50
Alemania	Stadapharm GmbH Stadastrasse 2-18 D-61118 Bad Vilbel	Terfenadin Stada 120	20 50 100
Alemania	TAD Pharmazeutisches Werk GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 D-27472 Cuxhaven	Terfenat T 120	20 50 100 200 (5x40)
Grecia	Zikidis Victor Hugo 45 Athens 104 37	Terfenadine/ Zikidis	15
Grecia	BIOMEDICA A.E. G. Lira 25, P.O. Box. 511 70 K. Kifisia 145 10	Tricosal	15
Grecia	Hoescht Marion Roussel Tatoïou Av. 146 10 Nea Erythraea Athens	Syneptine	14 15
Grecia	KLEVA E.M.E. Parnithos 189 Aharinae 136 71	Terfedin	15
Grecia	RAFARM Kapodistriov and Korinthov 12 Psichico 154 51	Sminosan	15
Grecia	Sanofi Winthrop A 1 st km Avenue Peania-Markopoulo 19002 Peania	Terfesan	15
Grecia	VIOFAR Ethn. Antistaseos and Trifilias Aharinae 136 71	Voromin	15
Irlanda	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP UK	Triludan Forte	7 30
Italia	Astra Farmaceutici Via Messina 38 20154 Milan	Allerplus	15

Italia	Bruno Farmaceutici Via Castello della Magliana 38 00100 Rome	Allerzil Forte	15
Italia	Hoechst Farmaceutici Via Garofalo 39 20133 Milan	Triludan	15
Italia	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane Forte	15
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brussels Belgium	Triludan 120 mg	20
Países Bajos	Albic B.V. Govert van Wijnkade 48 3144 EG Maassluis	Terfenadine Albic 120	30
Países Bajos	Apothecon PO 514 3440 AM Woerden	Terfenadine 120 A	10 30 300
Países Bajos	B.V. Pharbita Ronde Tocht 11 1507 CC Zaandam	Terfenadine 120 "pharbita"	10 30 50 250
Países Bajos	Dumex B.V. Bothalaan 2 1217 JP Hilversum	Terfenadine Dumex 120	30 100
Países Bajos	Eli Lilly Nederland B.V. Krijtwal 17-23 3432 ZT Nieuwegein	Terfenadine EB 120	30
Países Bajos	Genfarma B.V. Sterrebaan 14 3606 EB Maarssen	Terfenadium 120	30
Países Bajos	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorslaan 28 2182 BX Hillegom	Terfenadine 120	30
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan Forte	30
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan OTC tablet 120	30
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Terfenadine YM tablet 120	30
Países Bajos	Katwijk farma B.V. Archimedesweg 2 2333 CN Leiden	Terfenadine 120 Katwijk	30
Países Bajos	Multipharma B.V. Gemeenschapspolderweg 28 1382 GR Weesp	MP-Terfenadine 120	10 30 300
Países Bajos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2003 RN Haarlem	Terfenadine 120 PCH	30

Países Bajos	Rhone-Poulenc Rorer B.V. Bovenkerkenweg 6-8 1185 XE Amstelveen	Terfenadine Pharbil 120	3 6 10
Países Bajos	Samenwerkende Apothekers Nederland Europalaan 2 3526 KS Utrecht	Sterke Terfenadine- Tabletten 120 Bij overgevoeligheidsreact ies Samenwerkende Apothekers, tabletten	10
Portugal	Hoechst Marion Roussel, Lda Estrada Nacional 249, Km 15 Apartado 39 2726 Mern Martins Codex	Triludan Forte	10
España	Ifidesa Aristegue Alameda de Urquijo, 27 48008 Bilbao	Rapidal Plus	20
España	Marion Merrell, S.A. Rda. General Mitre, 72-74 08017 Barcelona	Triludan Forte	20
España	Sigma Tau España SA Pl. Ind. Axque, Parcelas 13,14 Alcala de Henares 28806 Madrid	Cyater Forte	20
Suecia	Tika Läkemedel AB Box 2 22100 Lund	Teldanex	10 30 100 250
Reino Unido	AH Cox & Co Ltd Whiddon Valley Barnstaple Devon EX32 8NS	Terfenadine	7 30
Reino Unido	Approved Prescription Services Ltd Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG	Terfenadine (Histafen)	7 10 28 30 56 60
Reino Unido	Dallas Burston Healthcare Ltd c/o Ashbourne Pharmaceuticals Victors Barns Hill Farm Brixworth Northampton NN6 9DQ	Terfenadine	7 10 28 30 500
Reino Unido	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham Uxbridge MIDDX UB9 5HP	Seldane	7
Reino Unido	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham Uxbridge MIDDX UB9 5HP	Triludan forte	2 7 10 30

Reino Unido	Lagap Pharmaceuticals Ltd 37 Woolmer Way Bordon HANTS GU35 9QE	Terfenadine forte	30
Reino Unido	Norton Healthcare Ltd Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY	Terfenadine	7 10 20 28 30 56 60 100
Reino Unido	Sanofi Winthrop Ltd One Onslow Street Guilford Surrey GU16 5SG	Terfenadine	7 30
Reino Unido	Wallis Laboratory Ltd Laporte Way Luton, Beds LU4 8WL	Terfenadine	7 10 28 30 56 60

ANEXO B
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA SOBRE LA BASE DEL
DICTAMEN DEL CPMP, FORMULADAS DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE
LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA SOBRE LA BASE DEL DICTAMEN DEL CPMP, FORMULADAS DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE TERFENADINE COMPRIMIDOS 120 MG

El 10 de febrero de 1997 Francia solicitó al CPMP, de conformidad con el Artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo, que emitiera un dictamen sobre si existe una relación beneficio/riesgo desfavorable para la terfenadina en relación con su potencial antiarrítmico y sus efectos adversos graves sobre el corazón. El dictamen debería tener en cuenta el perfil general de seguridad de la terfenadina en comparación con otros fármacos antihistamínicos no sedantes (AHNS) existentes, comercializados para las mismas indicaciones en la Unión Europea

En su reunión celebrada entre el 17 y el 19 de noviembre de 1997, el CPMP consideró la cuestión y llegó a las conclusiones siguientes, sobre la base de la evaluación del grupo de expertos Ad Hoc y de los informes de evaluación distribuidos por el ponente y los ponentes adjuntos.

SEGURIDAD

Datos farmacológicos

La terfenadina es un potente inhibidor de varios canales de potasio cardíacos. El efecto de la terfenadina sobre el intervalo QT corregido es dependiente de la dosis tanto en animales como en humanos. El efecto es más señalado en pacientes cardíacos. Se ha observado una prolongación estadísticamente significativa del intervalo QT corregido después de la administración concomitante de terfenadina con zumo de pomelo, antifúngicos azólicos y antibióticos macrólidos.

La terfenadina se transforma rápidamente en metabolitos que aparentemente no afectan la duración del potencial de acción cardíaco. No obstante, la sobredosis o la no observancia de las contraindicaciones pueden aumentar los niveles plasmáticos y en consecuencia provocar cardiotoxicidad.

Desde el punto de vista electrofisiológico, algunos AHNS alternativos podrían ser más favorables, pero otros, para los que tanto la sustancia original como el metabolito son cardiotóxicos, parecen tener un potencial cardiotóxico similar.

Informes espontáneos de RAM

En la medida en que los informes espontáneos permiten realizar una evaluación, las RAM en relación con la terfenadina son escasas. El número de informes espontáneos de RAM cardíacas graves, incluyendo los casos mortales, son relativamente mayores para la terfenadina que para otros AHNS. El aumento desde 1992 de los informes espontáneos de RAM relacionados con la terfenadina en algunos EM (datos absolutos y relativos a las cifras de ventas) no se ha observado con otros AHNS y al parecer indica un sesgo en los informes.

Un número considerable de casos de RAM cardíacas graves relacionadas con la terfenadina sobre las que se informó de forma espontánea fue provocado aparentemente por un uso indebido de dicho fármaco. Se han reconocido varios factores de riesgo que al parecer predisponen a la cardiotoxicidad con terfenadina

Datos farmacoepidemiológicos

Se consideraron siete estudios en grupos humanos con una población de estudio entre 23.949 y 1.007.467 pacientes (cinco estudios publicados: Herings (1993), Pratt (1994), Hanrahan (1995), Staffa (1995), Brandebourg (resumen 1996) y dos estudios sin publicar: Martínez y Suissa y García Rodríguez).

Analizando el conjunto de los datos epidemiológicos, los resultados indicaron que el riesgo de cardiotoxicidad para los antihistamínicos no sedantes era bajo aunque mayor que en los no usuarios. No existían pruebas de una diferencia de riesgo entre los AHNS evaluados. A pesar de las limitaciones inevitables de los estudios epidemiológicos se consideró que los estudios realizados habían demostrado que se podía identificar el riesgo de cardiotoxicidad. El estudio Pratt indicó que el riesgo de cardiotoxicidad asociado con la terfenadina podía aumentar substancialmente en presencia de factores de riesgo como un tratamiento concomitante con inhibidores del citocromo P450 3A4 (RR 23.6, CI 7.3-75.9). Los estudios epidemiológicos demostraron también un nivel de uso concomitante de dichos inhibidores estudiados con AHNS del 0,5-1 %.

EFICACIA

Se consideraron siete estudios en grupos humanos con una población de estudio entre 23.949 y 1.007.467 pacientes (cinco estudios publicados: Herings (1993), Pratt (1994), Hanrahan (1995), Staffa (1995), Brandebourg (resumen 1996) y dos estudios sin publicar: Martínez y Suissa y García Rodríguez).

Analizando el conjunto de los datos epidemiológicos, los resultados indicaron que el riesgo de cardiotoxicidad con los antihistamínicos no sedantes era bajo aunque mayor que para los no usuarios. No existían pruebas de una diferencia de riesgo entre los AHNS evaluados. A pesar de las limitaciones inevitables de los estudios epidemiológicos se consideró que los estudios realizados habían demostrado que se podía identificar el riesgo de cardiotoxicidad. El estudio Pratt indicó que el riesgo de cardiotoxicidad asociado con la terfenadina podía aumentar substancialmente en presencia de factores de riesgo como un tratamiento concomitante con inhibidores del citocromo P450 3A4 (RR 23.6, CI 7.3-75.9). Los estudios epidemiológicos demostraron también un nivel de uso concomitante de dichos inhibidores estudiados con AHNS del 0,5-1 %.

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

Las pruebas farmacoepidemiológicas y los informes espontáneos sugieren que a pesar de las restricciones y la información continuada sobre los riesgos asociados a la terfenadina, ésta se prescribe junto a fármacos contraindicados y se llegan a producir sobredosis por un uso incorrecto. El mal uso de la terfenadina (incluyendo la ingestión con zumo de pomelo, o de 2 a 3 veces la dosis diaria) puede provocar consecuencias graves.

Teniendo esto en cuenta, una dosis única de 120 mg se encuentra en el límite superior de la dosis diaria. Debido a la posibilidad de que algunas personas puedan tomar ocasionalmente dos de estos comprimidos el riesgo de sobredosis es mayor. Por lo tanto, con el fin de mejorar el margen de seguridad se recomienda la suspensión de la autorización de comercialización para las formulaciones de terfenadina comprimidos 120 mg.

Sobre la base estas consideraciones, las formulaciones de terfenadina comprimidos 120 mg tienen una relación riesgo-beneficio inaceptable.

FUNDAMENTO DE LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando

- que el Comité estudió la remisión presentada de conformidad con el Artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo sobre la terfenadina.

- que el Comité afirmó que existía una especial preocupación respecto a la seguridad de los medicamentos que contienen terfenadina en relación con su potencial arritmogénico y con sus efectos adversos graves sobre el corazón, para los que se han identificado varios factores de riesgo (incluyendo el exceso de la dosis recomendada) y que en consecuencia la seguridad de la terfenadina sólo se puede considerar aceptable si se utiliza conforme a instrucciones muy estrictas, ya que la asociación a cualquier factor de riesgo puede provocar consecuencias graves.

- que el Comité acordó que la eficacia de los medicamentos que contienen terfenadina se considera similar a la de otros AHNS.

- que el Comité evaluó la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen terfenadina, y que debido al riesgo más elevado de sobredosis, la relación riesgo-beneficio de las formulaciones de terfenadina comprimidos 120 mg se consideró desfavorable, concluyendo que las formulaciones de terfenadina comprimidos 120 mg no deberían mantenerse en el mercado.

la EMEA recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización para Terfenadine comprimidos 120 mg.