



**AVIS DU COMITÉ DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES CONFORMÉMENT À
L'ARTICLE 12 DE LA DIRECTIVE 75/319/CEE DU CONSEIL, TELLE QUE MODIFIÉE,
POUR**

Médicament

Dénomination commune internationale : **terfénadine**
Noms : voir Annexe A
Forme pharmaceutique : comprimé
(y compris comprimé enrobé et comprimé pelliculé)
Dosage : 120 mg
Voie d'administration : voie orale

Base de l'avis

Le 10 février 1997, la France a transmis à l'EMA une saisine conformément à l'Article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil telle que modifiée. Les motifs de cette saisine ont été soumis le 10 février 1997 et sont joints à cet avis. La question soumise par la France au CPMP était la suivante :

“rendre un avis sur l'existence possible d'un rapport bénéfice/risque défavorable de la terfénadine relatif à son potentiel arythmogène et à ses effets indésirables cardiaques graves. L'avis devrait prendre en compte le profil de sécurité global de la terfénadine en comparaison aux autres médicaments antihistaminiques non sédatifs existants, disponibles pour les mêmes indications dans l'Union européenne.”

La question a été soumise au CPMP le 19 février 1997.

La saisine susmentionnée a été examinée comme indiqué ci-dessous.

Le 19 février 1997, le CPMP a fixé un délai initial de 90 jours, lequel a été prolongé d'une nouvelle période de 90 jours le 14 mai 1997.

Sur la base des motifs de la saisine, les requêtes suivantes ont été transmises aux titulaires des autorisations de mise sur le marché :

1. Veuillez nous fournir des informations sur votre produit - ou vos produits - contenant de la terfénadine disponible(s) sur le marché de l'UE (indications, posologie recommandée, durée, chiffre des ventes et statut légal).
2. Veuillez nous fournir des informations sur le type et l'incidence des effets indésirables dus à la terfénadine en comparaison aux autres antihistaminiques non sédatifs commercialisés dans l'UE utilisés pour soulager les mêmes états pathologiques, particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables graves (en rapport avec la cardiotoxicité et autres effets), l'issue de ceux-ci et les facteurs de risque.
3. Veuillez nous fournir des preuves de l'efficacité de la terfénadine dans ses indications, en comparaison aux autres antihistaminiques non sédatifs déjà disponibles sur le marché de l'UE (conception des études comparatives, description des populations de patients, critères d'efficacité).
4. Quelles mesures antérieures ont été prises dans le but de minimiser les risques d'effets cardiaques indésirables, notamment en ce qui concerne les informations fournies dans le RCP, et quels en ont été les résultats ?

5. Quelles mesures et informations nouvelles pourraient servir à améliorer le contrôle des effets indésirables cardiaques graves, ainsi qu'à en limiter la fréquence et les conséquences ?

Des explications écrites ont été fournies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché le 9 juillet 1997.

Des explications orales ont été présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché le 23 juillet 1997.

Des informations supplémentaires écrites ont été apportées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché pendant la période du 15 août au 30 octobre 1997.

Avis

Le CPMP, après avoir examiné la question comme indiqué dans le rapport d'évaluation ci-joint, recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments indiqués en Annexe A.

Le résumé scientifique et les motifs du retrait sont présentés à l'Annexe B.

Cet avis est transmis à la Commission Européenne, aux États membres et aux titulaires des autorisations de mise sur le marché, accompagné de ses annexes et de ses pièces jointes.

Londres, le 19 novembre 1997.

Au nom du CPMP,
Prof. J.-M. Alexandre, le président.

ANNEXE A
LISTE REPRENANT LES NOMS DES MÉDICAMENTS ET DES TITULAIRES
D'AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES

État membre	Titulaire d'une autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Taille de l'emballage (comprimés)
Autriche	Albert Roussel Pharma Altmansdorferstr. 104 1121 Wien	Triludan	10 30
Autriche	Mundipharma GmbH Apolllogasse 16-18 1072 Wien	Terlane	10 30
Belgique	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourd, 155 1140 Bruxelles	Triludan 120	10 20
Danemark	Astra Danmark A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund	Teldanex	10 30 100
Danemark	Durascan Medical Products AS Svendborgvej 243 DK-5260 Odense S	Histanex	
Finlande	Suomen Astra OY PL 6 02431 Masala	Teldanex	10 30 100
France	Cassenne Marion (Merrel Dow) Tour Roussel Hoechst 92910 Paris la Défense Cedex	Teldane	7 15 20
France	Laboratoires Cox France Tour Roussel Hoechst 1 Terrasse Bellini 92910 Paris la Défense Cedex	Terfénadine Henning	15
Allemagne	Azupharma GmbH Dieselstrasse 5 D-70839 Gerlingen	Histaterfen 120	20 50
Allemagne	BASF Generics GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 D-85737 Ismaning	Terfum forte	20 50 100 200
Allemagne	betapharm Arzneimittel GmbH Steinerne Furt 78 D-86167 Augsburg	Terfami forte	20 50 100 200 (5x40)
Allemagne	ct-Arzneimittel Chemische Tempelhof GmbH Lengeder Str. 42a D-13407 Berlin	Terfenadin 120 von ct	20 50
Allemagne	Dermapharm GmbH Arzneimittel Lochhamer Schlag 10 D-82166 Gräfelfing	Terfederm 120	20 50
Allemagne	Dr August Wolf GmbH & Co Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 D-33611 Bielefeld	Hisfedin 120	20 50 100
Allemagne	Heumann Pharma GmbH Heideloffstrasse 18-28 D-90478 Nürnberg	Terfenadin 120 Heumann	20 50

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

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

Italie	Astra Farmaceutici Via Messina 38 20154 Milano	Allerplus	15
Italie	Bruno Farmaceutici Via Castello della Magliana 38 00100 Roma	Allerzil Forte	15
Italie	Hoechst Farmaceutici Via Garofalo 39 20133 Milano	Triludan	15
Italie	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane Forte	15
Luxembourg	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourd, 155 1140 Bruxelles Belgique	Triludan 120 mg	20
Pays-Bas	Albic B.V. Govert van Wijnkade 48 3144 EG Maassluis	Terfenadine Albic 120	30
Pays-Bas	Apothecon PO 514 3440 AM Woerden	Terfenadine 120 A	10 30 300
Pays-Bas	B.V. Pharbital Ronde Tocht 11 1507 CC Zaandam	Terfenadine 120 "pharbital"	10 30 50 250
Pays-Bas	Dumex B.V. Bothalaan 2 1217 JP Hilversum	Terfenadine Dumex 120	30 100
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Krijtval 17-23 3432 ZT Nieuwegein	Terfenadine EB 120	30
Pays-Bas	Genfarma B.V. Sterrebaan 14 3606 EB Maarssen	Terfenadium 120	30
Pays-Bas	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorlaan 28 2182 BX Hillegom	Terfenadine120	30
Pays-Bas	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan Forte	30
Pays-Bas	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan OTC tablet 120	30
Pays-Bas	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Terfenadine YM tablet 120	30
Pays-Bas	Katwijk farma B.V. Archimedesweg 2 2333 CN Leiden	Terfenadine 120 Katwijk	30
Pays-Bas	Multipharma B.V. Gemeenschapspolderweg 28 1382 GR Weesp	MP-Terfenadine 120	10 30 300

Pays-Bas	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2003 RN Haarlem	Terfenadine 120 PCH	30
Pays-Bas	Rhone-Poulenc Rorer B.V. Bovenkerkenweg 6-8 1185 XE Amstelveen	Terfenadine Pharbil 120	3 6 10
Pays-Bas	Samenwerkende Apothekers Nederland Europalaan 2 3526 KS Utrecht	Sterke Terfenadine- Tabletten 120 Bij overgevoeligheidsreactie s Samenwerkende Apothekers, tabletten	10
Portugal	Hoechst Marion Roussel, Lda Estrada Nacional 249, Km 15 Apartado 39 2726 Mern Martins Codex	Triludan Forte	10
Espagne	Ifidesa Aristegue Alameda de Urquijo, 27 48008 Bilbao	Rapidal Plus	20
Espagne	Marion Merrell, S.A. Rda. General Mitre, 72-74 08017 Barcelona	Triludan Forte	20
Espagne	Sigma Tau España SA Pl. Ind. Axque, Parcelas 13,14 Alcala de Henares 28806 Madrid	Cyater Forte	20
Suède	Tika Läkemedel AB Box 2 22100 Lund	Teldanex	10 30 100 250
Royaume-Uni	AH Cox & Co Ltd Whiddon Valley Barnstaple Devon EX32 8NS	Terfenadine	7 30
Royaume-Uni	Approved Prescription Services Ltd Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG	Terfenadine (Histafen)	7 10 28 30 56 60
Royaume-Uni	Dallas Burston Healthcare Ltd c/o Ashbourne Pharmaceuticals Victors Barns Hill Farm Brixworth Northampton NN6 9DQ	Terfenadine	7 10 28 30 500
Royaume-Uni	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham Uxbridge MIDDX UB9 5HP	Seldane	7
Royaume-Uni	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham Uxbridge MIDDX UB9 5HP	Triludan forte	2 7 10 30

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

ANNEXE B
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA SUR LA BASE DE L'AVIS
ÉMIS PAR LE CPMP CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 12 DE LA DIRECTIVE
75/319/CEE DU CONSEIL

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA SUR LA BASE DE L'AVIS ÉMIS PAR LE CPMP CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 12 DE LA DIRECTIVE 75/319/CEE DU CONSEIL

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LA TERFÉNADINE SOUS FORME DE COMPRIMÉS À 120 MG

Le 10 février 1997, la France a demandé que le CPMP, conformément à l'Article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil, telle que modifiée, rende un avis sur l'existence possible d'un rapport bénéfice/risque défavorable de la terfénadine relatif à son potentiel arythmogène et à ses effets nocifs graves sur le cœur. L'avis devrait prendre en compte le profil de sécurité global de la terfénadine en comparaison aux autres antihistaminiques non sédatifs (AHNS) existants, disponibles pour les mêmes indications dans l'Union Européenne.

Lors de sa réunion du 17 au 19 novembre 1997, le CPMP a examiné la question et abouti aux conclusions suivantes, sur la base de l'évaluation du Groupe d'Experts Ad Hoc et des rapports d'évaluation distribués par le Rapporteur et le Co-Rapporteur :

SÉCURITÉ

Données pharmacologiques

La terfénadine est un puissant inhibiteur de plusieurs canaux potassiques cardiaques. Chez l'animal comme chez l'homme, l'effet de la terfénadine sur le QTc est dépendant de la dose administrée. Cet effet est plus prononcé chez les patients atteints de maladies cardiaques. On a observé un allongement statistiquement significatif du QTc après administration concomitante de terfénadine et de jus de pamplemousse, d'antifongiques azolés et d'antibiotiques de type macrolides.

La terfénadine est rapidement transformée en métabolites qui ne semblent pas modifier la durée du potentiel d'action cardiaque. Cependant, un surdosage ou le non-respect des contre-indications peut avoir pour résultat une augmentation des taux plasmatiques et, par voie de conséquence, une cardiotoxicité.

Du point de vue électrophysiologique, certains autres AHNS pourraient être préférables; d'autres, en revanche, dont le produit d'origine ou le métabolite est cardiotoxique, semblent présenter un potentiel cardiotoxique similaire.

Effets indésirables spontanément signalés

Autant que l'on puisse en juger à partir des notifications spontanées, les effets indésirables graves liés à la terfénadine sont rares. Le nombre de notifications spontanées d'effets indésirables cardiaques graves, dont certains cas mortels, est relativement plus élevé pour la terfénadine que pour d'autres AHNS. L'augmentation depuis 1992, dans certains États membres, des notifications spontanées d'effets indésirables liés à la terfénadine (dans l'absolu et relativement au chiffre des ventes) n'a pas été observée pour les autres AHNS et constitue probablement un biais au niveau de notification.

Un nombre considérable de cas de notifications spontanées d'effets indésirables cardiaques graves liés à la terfénadine semblent avoir pour origine une utilisation incorrecte de ce médicament. Plusieurs facteurs de risque semblant prédisposer à une cardiotoxicité de la terfénadine ont été identifiés.

Données pharmacoépidémiologiques

Sept études de cohortes, portant sur des populations d'une taille comprise entre 23 949 et 1 007 467 patients, ont été prises en compte (cinq études publiées: Herings (1993), Pratt (1994), Hanrahan (1995),

Staffa (1995), Brandebourg (abstract 1996) et deux études non-publiées: Martinez et Suissa, et Garcia Rodriguez).

La prise en compte de toutes les données épidémiologiques a permis de montrer que le risque de cardiotoxicité pour tous les antihistaminiques non sédatifs était faible, mais plus élevé que chez les non-utilisateurs. Aucune différence de risque entre les AHNS évalués n'a été relevée. En dépit des limites inévitables des études épidémiologiques, il a été considéré que les études effectuées avaient démontré qu'elles étaient en mesure d'identifier le risque cardiotoxique. L'étude de Pratt a indiqué que le risque de cardiotoxicité associé à la terfénadine pouvait être substantiellement augmenté en présence de facteurs de risque tels qu'un traitement concomitant par des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (RR 23.6, IC 7.3-75.9). Les études épidémiologiques ont aussi montré un niveau d'utilisation concomitante des inhibiteurs étudiés avec des AHNS de 0,5 à 1%.

EFFICACITÉ

Les indications principales étaient les rhinites allergiques saisonnières, les rhinites allergiques perannuelles, l'urticaire chronique et autres affections cutanées accompagnées de prurit chronique. Lorsqu'ils sont utilisés dans les indications approuvées, les médicaments contenant de la terfénadine ont une efficacité considérée comme similaire à celle des autres AHNS.

ANALYSE DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

Les données pharmacoépidémiologiques et les notifications spontanées suggèrent que, malgré les restrictions et la diffusion répétée d'informations sur les risques associés à la terfénadine, une co-prescription avec des médicaments contre-indiqués et une mauvaise utilisation sous forme de surdosage se produisent. Une mauvaise utilisation de la terfénadine (y compris son ingestion avec du jus de pamplemousse, ou la prise d'une dose de deux à trois fois supérieure à la dose quotidienne recommandée) peut entraîner des conséquences graves.

En conséquence, une dose unique de 120 mg se situe à la limite supérieure admise pour la dose quotidienne. Étant donné la probabilité que certaines personnes prennent occasionnellement deux de ces comprimés, le risque de surdosage se trouve accru. En conséquence, et pour augmenter la marge de sécurité, il est recommandé de retirer l'autorisation de mise sur le marché de la terfénadine sous forme de comprimés à 120 mg.

Sur la base de ces considérations, la terfénadine sous forme de comprimés à 120 mg présente un rapport bénéfice/risque inacceptable.

MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que :

- le Comité a examiné la saisine présentée conformément à l'Article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil au sujet de la terfénadine ;
- le Comité a reconnu qu'il existait des inquiétudes particulières quant à l'innocuité de médicaments contenant de la terfénadine, eu égard à son potentiel arythmogène et à ses effets indésirables cardiaques graves pour lesquels divers facteurs de risque (y compris le dépassement de la dose recommandée) ont été identifiés et que, en conséquence, l'innocuité de la terfénadine ne peut être considérée comme acceptable que si elle est utilisée selon des instructions très strictes, puisqu'une association à tout facteur de risque est susceptible d'entraîner des conséquences graves ;
- le Comité a reconnu que l'efficacité des produits médicamenteux contenant de la terfénadine peut être considérée comme similaire à celle des autres AHNS ;

- le Comité a examiné le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la terfénadine. Il a jugé que le rapport bénéfice/risque de la terfénadine sous forme de comprimés à 120 mg était défavorable en raison de risques élevés de surdosage. Le Comité a conclu que la terfénadine sous forme de comprimés à 120 mg ne devait pas être maintenue sur le marché ;

l'EMA a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché de la terfénadine sous forme de comprimés à 120 mg.