



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

CPMP/255/98-FR

**AVIS FINAL 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: 60 mg
Voie d'administration: voie orale

Données de base

Un avis du CPMP concernant les médicaments contenant de la terfénadine, conformément à l'article 12 de la directive du Conseil 75/319/CEE telle que modifiée, a été adopté le 19 novembre 1997, recommandant, à une majorité de 21 voix sur 24, le maintien des autorisations de mise sur le marché conformément au projet de résumé des caractéristiques du produit exposé dans l'annexe I de cet avis. Les conclusions scientifiques ainsi que les motifs de modification des résumés des caractéristiques du produit sont exposés à l'annexe B de cet avis. Certains membres ont exprimé des opinions divergentes qui ont été jointes à cet avis. Ce dernier est présenté, accompagné de ses annexes, dans l'Annexe C.

Une intention de recours contre l'avis a été soumise le 12 décembre 1997 par Prodes S.A, titulaire d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament contenant de la terfénadine 60 mg sous forme de comprimés.

Les motifs de recours ont été soumis à l'EMA le 21 janvier 1998.

Des informations écrites supplémentaires ont été fournies par Prodes S.A. durant la période du 28 janvier 1998 au 20 février 1998.

Motifs de recours

Les motifs de recours soumis par Prodes S.A. sont basés sur la rédaction du paragraphe 4.5 du résumé des caractéristiques des produits (interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) et sont joints à cet avis.

Base de l'avis

Sur la base des motifs de recours en rapport avec le résumé des caractéristiques des produits, le CPMP considère que :

1. Le paragraphe 4.5 du projet de résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments contenant de la terfénadine devrait être modifié tel que présenté à l'annexe I.
2. Une telle modification du projet de résumé des caractéristiques pour la terfénadine 60 mg sous forme de comprimés s'applique également aux projets des résumés des caractéristiques du produit

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.europa.eu <http://www.europa.europa.eu/emea.html>

de la terfénadine 30 mg sous forme de comprimés et de la terfénadine 6 mg/ml sous forme de suspension buvable, lesquels ont été joints à leurs avis respectifs de novembre 1997 et doivent être révisés en conséquence.

Avis final

Le CPMP ayant considéré les motifs de recours en rapport avec le projet de résumé des caractéristiques du produit tel que présenté dans le rapport d'évaluation joint a conclu que son avis du 19 novembre 1997 devait être révisé et que le projet de résumé des caractéristiques du produit devait être modifié.

Les membres du CPMP qui ont exprimé des positions divergentes concernant l'avis du CPMP du 19 novembre 1997 ont maintenu leur position par rapport à cet avis.

Le projet modifié de résumé des caractéristiques du produit figure dans l'annexe I.

Le résumé scientifique et les motifs de modification des résumés des caractéristiques du produit 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 25 février 1998.

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 Apollogasse 16-18 1072 Wien	Terlane	10 30
Belgique	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourd, 155 1140 Bruxelles	Triludan 60	14 28
Belgique	Cox Pharma Belgium Brixtonlaan 7 BE-1930 Zaventem	Seldane 60	14 28
Danemark	Astra Danmark A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund	Teldanex	20 50 100
Danemark	Durascan Medical Products AS Svendborgvej 243 DK-5260 Odense S	Histanex	
Danemark	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 Bad Vilbel D-61118 Germany	Terfenadin "Stada"	
Finlande	Suomen Astra OY PL 6 02431 Masala	Teldanex	10 20 50 100
France	Biogalenique 82 rue Curial 75019 Paris	Terfénadine RPG	14
France	Cassenne Marion (Merrel Dow) Tour Roussel Hoechst 92910 Paris la Défense Cedex	Teldane	14 30
France	Laboratoires Cox France Tour Roussel Hoechst 1 Terrasse Bellini 92910 Paris la Défense Cedex	Terfénadine Henning	14
France	Teva Pharma Mme Boutin 3 Parc Ariane Immeuble Saturne 78284 Guyancourt Cedex	Terfénadine Teva Pharma	14
Allemagne	Aliud Pharma GmbH & Co KG Gottlieb-Daimler-Strasse 19 D-89150 Laichingen	Terfenadin AL 60	20 50 100
Allemagne	Azupharma GmbH Dieselstrasse 5 D-70839 Gerlingen	Histaterfen	20 50 100

Allemagne	BASF Generics GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 D-85737 Ismaning	Terfum	20 50 100 200
Allemagne	betapharm Arzneimittel GmbH Steinerne Furt 78 D-86167 Augsburg	Terfami	20 50 100 200 (5x40)
Allemagne	ct-Arzneimittel Chemische Tempelhof GmbH Lengeder Str. 42a D-13407 Berlin	Terfenadin von ct	20 50 100
Allemagne	ct-Arzneimittel Chemische Tempelhof GmbH Oberlandstrasse 65 D-12099 Berlin	Terfenadin akut von ct	6
Allemagne	Dermapharm GmbH Arzneimittel Lochhamer Schlag 10 D-82166 Gräfelfing	Terfederm 60	20 50 100
Allemagne	Dolorgiet GmbH & Co KG Otto-von-Guericke-Str. 1 D-53754 Sankt Augustin	Aeroparan 60	20 50 250 (5x50)
Allemagne	Dr August Wolf GmbH & Co Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 D-33611 Bielefeld	Hisfedin	20 50 100
Allemagne	Dr. Gerhard Mann Chem. Pharm. Fabrik GmbH Brunsbütteler Damm 165/173 13581 Berlin	Vividrin-Tabletten mit Terfenadin	20 50 100
Allemagne	Heumann Pharma GmbH Heideloffstrasse 18-28 D-90478 Nürnberg	Terfenadin 60 Heumann	20 50 100 500 (5x100)
Allemagne	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Hexaterfen	20 50 100 200
Allemagne	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfat	20 50 100 200 (5x40)
Allemagne	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Lergium T 60	20 50 100 200 (5x40)
Allemagne	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfium	20 50 100
Allemagne	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Teldane 60	20 50 100 200 (10x20)

Allemagne	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Hisfedin	20 50 100
Allemagne	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Zeladin	20 50
Allemagne	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Terfenadin Merrel	10 50
Allemagne	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Terfenadin- ratiopharm	20 50
Allemagne	Karl Engelhard Fabrik pharm. Präparate GmbH & Co KG Sandweg 94 D-60316 Frankfurt	Terfen-Diolan	20 50 100
Allemagne	Logomed Pharma GmbH Eckenheimer Landstrasse 100-104 D-60318 Frankfurt	Logomed Allergie- tabletten	20 50 100
Allemagne	Mundipharma GmbH Mundipharmastrasse 2 D-65549 Limburg	Terfemundin Tabletten	20 50 100
Allemagne	Mundipharma GmbH Mundipharmastrasse 2 D-65549 Limburg	Terfemundin	20 50 100
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm	Terfenadin 60 Tabletten	20 50 100
Allemagne	Stadapharm GmbH Stadastrasse 2-18 D-61118 Bad Vilbel	Terfenadin 60 Stada	20 50 100
Allemagne	TAD Pharmazeutisches Werk GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 D-27472 Cuxhaven	Terfenat T 60	20 50 100 200 (5x40)
Allemagne	Wyeth-Gruppe Durachemie GmbH & Co KG Schleebrüggenkamp 15 D-48159 Münster	Terfedura	20 50 100
Irlande	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP Royaume-Uni	Triludan	10 60
Irlande	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY Royaume-Uni	Terfenadine	60
Irlande	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY Royaume-Uni	Terfenor	10 60 100

Italie	Astra Farmaceutici Via Messina 38 20154 Milano	Allerplus	30
Italie	Bruno Farmaceutici Via Castello della Magliana 38 00100 Roma	Allerzil	30
Italie	Hoechst Farmaceutici Via Garofalo 39 20133 Milano	Triludan	30
Italie	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane	30
Luxembourg	Hexal A.G. Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen Allemagne	Terfium 60 mg	20 50 100
Luxembourg	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Bruxelles Belgique	Triludan 60 mg	28
Pays-Bas	Albic B.V. Govert van Wijnkade 48 3144 EG Maassluis	Terfenadine Albic 60	30
Pays-Bas	Apothecon PO 514 3440 AM Woerden	Terfenadine 60 A	10 30 300
Pays-Bas	B.V. Pharbita Ronde Tocht 11 1507 CC Zaandam	Terfenadine 60 "pharbita"	10 30 50 250
Pays-Bas	Centrafarm Services B.V. Nieuwe Donk 9 4879 AC Etten-Leur	Terfenadine CF 60	10 50 100
Pays-Bas	Dumex B.V. Bothalaan 2 1217 JP Hilversum	Terfenadine Dumex 60	30 100
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Krijtwal 17-23 3432 ZT Nieuwegein	Terfenadine EB 60	30
Pays-Bas	Genfarma B.V. Sterrebaan 14 3606 EB Maarssen	Terfenadium 60	30
Pays-Bas	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorslaan 28 2182 BX Hillegom	Terfenadine 60	30
Pays-Bas	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan OTC tablet 60	30
Pays-Bas	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Terfenadine YM tablet 60	30
Pays-Bas	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan	30

Pays-Bas	Katwijk farma B.V. Archimedesweg 2 2333 CN Leiden	Terfenadine 60 Katwijk	30
Pays-Bas	Multipharma B.V. Gemeenschapspolderweg 28 1382 GR Weesp	MP-Terfenadine 60	10 30 300
Pays-Bas	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2003 RN Haarlem	Terfenadine 60 PCH	30
Pays-Bas	Rhone-Poulenc Rorer B.V. Bovenkerkenweg 6-8 1185 XE Amstelveen	Terfenadine Pharbil 60	3 6 10
Pays-Bas	Samenwerkende Apothekers Nederland Europalaan 2 3526 KS Utrecht	Terfenadine 60 Bij overgevoeligheidsre acties Samenwerkende Apothekers, tabletten 60 mg	10
Pays-Bas	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
Espagne	Cantabria Industrial Farmaceutica Ctra de Cazona Adarzo s/n 39011 Santander	Ternadin	20 30
Espagne	Ifidesa Aristegue Alameda de Urquijo, 27 48008 Bilbao	Rapidal	20 30
Espagne	Marion Merrell, S.A. Rda. General Mitre, 72-74 08017 Barcelona	Triludan	20 30
Espagne	Normon Nierenberg 10 28002 Madrid	Terfenadina Normon	20 30
Espagne	Prodes Trabajo s/n San Justo de Desvern 08960 Barcelona	Alergist	20 30

Espagne	Sigma Tau España SA Pl. Ind. Axque, Parcelas 13,14 Alcala de Henares 28806 Madrid	Cyater	20 30
Espagne	Novartis Consumer Health Gran Via de las Cortes Catalanas, 764 08013 Barcelona	Aldira	20 30
Suède	Tika Läkemedel AB Box 2 22100 Lund	Teldanex	20 50 98 100 250
Royaume-Uni	AH Cox & Co Ltd Whiddon Valley Barnstaple Devon EX32 8NS	Terfenadine	10 60
Royaume-Uni	Approved Prescription Services Ltd Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG	Terfenadine (Histafen)	10 14 20 28 30 50 58 60
Royaume-Uni	Dallas Burston Healthcare Ltd c/o Ashbourne Pharmaceuticals Victors Barns Hill Farm Brixworth Northampton NN6 9DQ	Terfenadine	10 56 60 500
Royaume-Uni	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge MIDDX UB9 5HP	Triludan	10 60
Royaume-Uni	Lagap Pharmaceuticals Ltd 37 Woolmer Way Bordon HANTS GU35 9QE	Terfenadine	60
Royaume-Uni	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY	Terfenadine	10 20 50 60 100
Royaume-Uni	Penn Pharmaceuticals Ltd Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar Gwent NP2 3AA	Terfex	10 28 30 56 60 100
Royaume-Uni	Sanofi Winthrop Ltd One Onslow Street Guilford Surrey GU16 5SG	Terfenadine	10 60

Royaume-Uni	Teva Pharma BV Industrieweg 23 PO Box 217 3640 AE Mijdrecht Pays-Bas	Terfenadine	10 60 100 1000
Royaume-Uni	Wallis Laboratory Ltd Laporte Way Luton Beds LU4 8WL	Terfenadine	10 14 20 28 30 50 58 60

ANNEXE B
RÉSUMÉ SCIENTIFIQUE

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 60 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 ses réunions du 17 au 19 novembre 1997 et du 23 au 25 février 1998, le CPMP a examiné les questions soulevées par la saisine et, sur la base de toutes les informations qui lui ont été fournies, a abouti aux conclusions suivantes :

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.

Il a été conclu que la sécurité d'utilisation de la terfénadine était satisfaisante lorsqu'elle est utilisée en respectant les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Cependant, les précautions nécessaires à une utilisation sans risque étaient nombreuses et elles étaient devenues encore plus complexes. Des précautions sont également requises pour une utilisation sans risque d'autres AHNS, et il a été considéré que celles-ci ne constituaient pas un motif pour établir une différence entre la terfénadine et ces AHNS.

Il a été estimé que le rapport bénéfice/risque de la terfénadine sous forme de comprimés à 60 mg est acceptable, et que les autorisations de mise sur le marché devaient être maintenues, à condition que :

- les indications soient limitées aux adultes et aux enfants âgés de plus de 12 ans et pesant plus de 50 kg pour éviter tout risque de surdosage chez l'enfant ;
- les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) soient révisés en insistant sur les contre-indications dues à des maladies hépatiques ou cardiaques ainsi qu'aux interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques entre la terfénadine et d'autres substances comme cela a été présenté dans l'Annexe I.

Ces conclusions n'ont pas été avalisées par les membres du CPMP dont les noms suivent : Madame Genoux-Hames, le professeur Trouvin, le docteur Abadie :

À la lumière de l'expérience acquise en France, particulièrement depuis 1992, et en raison de la gravité des effets indésirables cardiaques, qui comprenaient des décès, ils ont considéré qu'une utilisation sans risque de la terfénadine ne serait pas suffisamment assurée par un RCP plus restrictif, et que les

autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments contenant de la terfénadine devaient être retirées.

MOTIFS DE MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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 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 avec 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 60 mg était acceptable, et que les autorisations de mise sur le marché devaient être maintenues, à condition que le RCP soit modifié comme indiqué dans l'Annexe I ;

l'EMA a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché de la terfénadine sous forme de comprimés à 60 mg conformément au projet de RCP figurant à l'Annexe I.

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voir Annexe A

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif :

Un comprimé contient 60 mg de terfénadine.

Pour la liste des excipients, se reporter à la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhinite allergique, de la conjonctivite allergique et des affections dermatologiques allergiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée ne doit pas être dépassée.

Les patients devront être informés qu'en cas de soulagement symptomatique insuffisant, ils ne doivent pas :

- dépasser la dose maximale
- ajouter un autre antihistaminique (même s'il s'agit de médicaments vendus sans ordonnance) mais doivent consulter leur médecin.

La terfénadine ne doit pas être prise avec du jus de pamplemousse.

Adultes et enfants au-dessus de 12 ans :

Cette recommandation posologique relative aux comprimés à 60 mg s'adresse aux enfants âgés de plus de 12 ans, et seulement ceux dont le poids corporel dépasse 50 kg.

Rhinite et conjonctivite allergiques :

La dose initiale est de 60 mg par jour (un comprimé) ; elle peut, si nécessaire, être portée à 120 mg par jour (deux comprimés).

La dose quotidienne totale peut être administrée en une prise unique ou en deux prises fractionnées.

Affections dermatologiques allergiques :

60 mg (un comprimé) deux fois par jour. Il est également possible de prendre 120 mg (deux comprimés) le matin.

Adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal :

La diminution normale de la fonction rénale due à l'âge ne nécessite pas d'adapter les doses de terfénadine. Une réduction de 50 % de la dose est cependant recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale importante, notamment lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min.

4.3 Contre-indications

Les médicaments contenant de la terfénadine ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une hypersensibilité à la terfénadine ou à l'un des composants du produit.

Une altération importante de la fonction hépatique de même que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'isoenzyme du cytochrome hépatique P4503A4 (CYP3A4) peuvent entraîner une diminution du métabolisme de la terfénadine. L'accumulation de terfénadine non métabolisée peut entraîner un allongement de l'intervalle QT de l'ECG avec risque de troubles du rythme cardiaque menaçant le pronostic vital.

La terfénadine est par conséquent contre-indiquée dans les situations suivantes :

- altération importante de la fonction hépatique (p. ex. en cas d'ictère, d'hépatite, de cirrhose).
- traitement concomitant par les antifongiques/antibactériens azolés (y compris les antifongiques locaux)
- traitement concomitant par les macrolides (y compris les macrolides locaux)
- traitement concomitant par le dichlorhydrate de mibéfradil
- traitement concomitant par d'autres médicaments connus pour inhiber le métabolisme hépatique de la terfénadine

Tous les médicaments concernés sont repris à la section 4.5 (Interactions)

La consommation de jus de pamplemousse est contre-indiquée au cours du traitement par la terfénadine.

La terfénadine est également contre-indiquée chez les patients qui ont un allongement connu de l'intervalle QT (QT corrigé, QTc > 440 ms), par exemple en cas de syndrome du QT long congénital ou de situations pouvant favoriser l'allongement de QT, telles que :

- bradycardie cliniquement significative
 - antécédents d'arythmies symptomatiques
 - toute autre cardiopathie cliniquement significative
 - traitement concomitant par des antiarythmiques de classe I ou III
 - traitement concomitant par d'autres médicaments connus pour favoriser l'allongement de QT
- Les médicaments concernés sont également repris à la section 4.5 (Interactions).
- déséquilibre électrolytique, notamment hypokaliémie ou hypomagnésémie, ainsi que toute situation pathologique ou traitement concomitant susceptible d'induire un tel déséquilibre. Ceci comprend l'anorexie, les vomissements, ou la diarrhée.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

L'augmentation des concentrations de terfénadine, qu'elle soit due à un surdosage en terfénadine, à une altération importante de la fonction hépatique ou à l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, peut provoquer un allongement de l'intervalle QT avec un risque de tachyarythmies ventriculaires menaçant le pronostic vital (comme par exemple une tachycardie ventriculaire sévère, des torsades de pointes ou une fibrillation ventriculaire).

Les patients qui présentent d'autres pathologies à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT risquent également de développer ces effets secondaires cardiaques décrits avec la terfénadine.

Le traitement par la terfénadine doit être interrompu en cas de survenue de symptômes tels que palpitations, étourdissements, syncopes ou convulsions et le patient devra faire l'objet d'un bilan afin de rechercher un allongement de QT ou une arythmie.

Dans la majorité des cas où des effets indésirables cardiaques graves considérés comme imputables à la terfénadine ont été rapportés, des affections sous-jacentes prédisposant aux troubles du rythme ont été identifiées. Cela souligne l'importance de respecter attentivement les contre-indications et mises en garde mentionnées ci-dessus.

Voir également sections 4.3 et 4.5.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP 3A4 hépatique peut se traduire par une diminution du métabolisme de la terfénadine. L'accumulation de terfénadine non métabolisée peut entraîner un allongement de l'intervalle QT de l'ECG avec risque de troubles du rythme cardiaque menaçant le pronostic vital.

Des interactions pharmacocinétiques sont prévisibles entre la terfénadine et les médicaments suivants connus pour inhiber le métabolisme hépatique de la terfénadine :

- antifongiques/antibactériens azolés, tels que miconazole, kétoconazole et itraconazole (y compris les antifongiques locaux)
- macrolides, tels que érythromycine, clarithromycine, josamycine et troléandomycine (y compris les macrolides locaux)
- dichlorhydrate de mibéfradil
- zileutone
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : fluvoxamine, fluoxétine, néfazodone, paroxétine, citalopram
- les antiprotéases du VIH : indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir.

La consommation de jus de pamplemousse est contre-indiquée au cours du traitement par la terfénadine en raison du risque d'inhibition du métabolisme de la terfénadine.

Des interactions pharmacodynamiques entre la terfénadine et d'autres médicaments potentiellement arythmogènes peuvent se produire, par exemple :

- autres antihistaminiques qui prolongent l'intervalle QT
- antiarythmiques, en particulier ceux des classes I et III
- bépridil
- triméthoprim
- sparfloxacine
- cisapride
- antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, lithium
- probucol
- pentamidine
- halofantrine

Les médicaments connus pour induire un déséquilibre électrolytique peuvent également favoriser l'allongement de QT et, par conséquent, interagir avec la terfénadine.

Parmi ces médicaments, on peut citer :

- les diurétiques et les laxatifs
- les hormones stéroïdiennes dotées d'un potentiel minéralocorticoïde lorsqu'elles sont utilisées à des doses supraphysiologiques (p. ex. la fludrocortisone par voie générale).

Le traitement concomitant par les médicaments mentionnés dans cette section est contre-indiqué. Ces médicaments sont également repris à la section 4.3 (Contre-indications). Ces listes ne sont sans doute pas exhaustives, de sorte que tout médicament connu pour pouvoir inhiber de manière significative le métabolisme de la terfénadine (par l'inhibition du CYP 3A4) ou allonger l'intervalle QT, ne devra pas être utilisé en même temps que la terfénadine.

Avant de décider d'administrer simultanément la terfénadine et un autre médicament, notamment un médicament disponible depuis peu de temps, il conviendra de consulter le résumé des caractéristiques du produit de cet autre médicament afin de déterminer si une interaction (par l'intermédiaire de l'inhibition du CYP 3A4 ou de l'allongement de QT) entre ce médicament et la terfénadine est possible.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Effets tératogènes/non tératogènes : aucun effet tératogène n'a été mis en évidence au cours des études de reproduction animale. En l'absence de toxicité maternelle, aucun effet foetotoxique n'a été mis en évidence.

Effets sur la fertilité : les études de la terfénadine chez le rat n'ont mis en évidence, en l'absence de toxicité maternelle, aucun effet sur la fertilité des mâles comme des femelles.

La terfénadine ne doit généralement pas être administrée pendant la grossesse, sauf si le médecin estime que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques possibles.

Allaitement

Le métabolite acide carboxylique (féxofénadine) a été retrouvé dans le lait maternel après administration de terfénadine. Un nourrisson ne devra donc pas être allaité par sa mère si celle-ci est traitée par la terfénadine, sauf si le médecin estime que les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de tests objectifs, aucun effet indésirable de la terfénadine sur le système nerveux central n'a été mis en évidence. Les cas signalés de somnolence sont rares. Cela signifie que les patients pourront généralement conduire ou réaliser d'autres tâches nécessitant une concentration. Les patients devront eux-mêmes vérifier leur réponse individuelle au traitement avant de conduire ou de réaliser des tâches complexes.

4.8 Effets indésirables

Réactions indésirables cardiovasculaires :

Bien que rares, les réactions indésirables les plus graves provoquées par la terfénadine sont liées à un allongement de QT. Il s'agit de tachyarythmies ventriculaires graves potentiellement mortelles, telles que tachycardie ventriculaire sévère, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque. Ces situations pathologiques peuvent se manifester précocement par des symptômes à type de palpitations et provoquer une hypotension artérielle, des étourdissements, des syncopes ou des convulsions.

D'autres réactions indésirables ont été rapportées spontanément depuis la mise sur le marché de la terfénadine. Parmi ces réactions, on peut citer :

- confusion, insomnie, dépression, cauchemars, somnolence, fatigue, céphalées, étourdissements
- tremblement, sueurs, paresthésies, troubles visuels
- anaphylaxie, oedème de Quincke, bronchospasme
- prurit, éruption cutanée (y compris rash, urticaire, érythème polymorphe et photosensibilité), chute des cheveux
- sécheresse de la bouche, du nez, de la gorge, troubles gastro-intestinaux
- élévation des transaminases, cholestase, ictère, hépatite
- thrombopénie
- galactorrhée, troubles menstruels (y compris dysménorrhée)
- pollakiurie
- symptômes ostéomusculaires

4.9 Surdosage

Expérience humaine

Dans certains cas, un allongement de QT, un arrêt cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque graves et potentiellement mortels, y compris tachycardie, fibrillation ventriculaire ou torsades de pointes, sont survenus après des surdosages à partir de 360 mg et jusqu'à 15 heures après la prise.

Symptômes

Sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, lassitude, étourdissements, confusion, céphalées, tremblement, dans certains cas crises convulsives. Tachycardie sinusale, hypotension artérielle, palpitations, arythmies ventriculaires (principalement torsades de pointes). Des réactions cardiaques peuvent intervenir en l'absence de symptômes neurologiques centraux.

Conduite à tenir

Une surveillance cardiaque d'au moins 24 heures avec contrôle de l'intervalle QT est recommandée en complément des moyens habituels d'élimination de tout médicament non absorbé.

Une stimulation cardiaque temporaire est suggérée en cas d'épisode récurrent de torsades de pointes.

L'hémodialyse et l'hémo perfusion ne permettent pas d'éliminer de manière efficace le métabolite acide carboxylique de la terfénadine. Aucune information quant à la dialysance de la terfénadine n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antihistaminique – antagoniste des récepteurs H1,
Code ATC : R06A X12.

Mécanisme d'action : effet antagoniste vis-à-vis des récepteurs H1.

La terfénadine est une substance dotée d'un important métabolisme de premier passage hépatique, qui agit essentiellement par l'intermédiaire de son métabolite actif, le dérivé acide carboxylique de la terfénadine. La terfénadine exerce une action antagoniste sélective sur les récepteurs H1 et elle agit sur les papules induites par l'histamine, l'effet antihistaminique atteignant son maximum 4 heures après la prise. Aux posologies recommandées en clinique, la terfénadine est dénuée d'effet anticholinergique, adrénergique, sérotoninergique ou sédatif.

Lors des expériences in vitro, la terfénadine, mais pas son métabolite actif, a fait preuve d'une forte action inhibitrice sur certains canaux potassiques cardiaques, y compris à des concentrations susceptibles d'être atteintes dans le plasma humain après surdosage modéré chez des patients présentant une altération importante de la fonction hépatique ou traités de manière concomitante par des inhibiteurs du CYP 3A4. Cet effet peut expliquer l'allongement de la repolarisation cardiaque qui se manifeste par un QT prolongé en cas d'élévation des taux de terfénadine non métabolisée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La terfénadine est rapidement absorbée et, après administration orale, elle subit un métabolisme quasi total avec un effet de premier passage hépatique. Deux métabolites sont formés par l'enzyme CYP 3A4, l'un est actif, c'est le dérivé acide carboxylique de la terfénadine (féxofénadine), l'autre, la terfénadine N-désalkylée, est inactif. Du fait de cet important métabolisme de premier passage, moins de 1 % de terfénadine non métabolisée passe dans la

circulation générale. La demi-vie d'élimination du dérivé acide carboxylique de la terfénadine est d'environ 20 heures. Après administration d'une dose unique de terfénadine, la cinétique plasmatique du métabolite actif s'est révélée linéaire jusqu'à 180 mg. Aux doses thérapeutiques (60 mg deux fois par jour), la concentration plasmatique maximale moyenne à l'état d'équilibre a été de 1,7 ng/ml pour la terfénadine et de 340 ng/ml pour le dérivé acide carboxylique. Le métabolite est éliminé pour un tiers dans les urines et deux tiers dans les fèces.

Les patients insuffisants hépatiques peuvent présenter une augmentation des taux plasmatiques de terfénadine et une diminution des concentrations du dérivé acide carboxylique (voir également section 4.3).

La diminution normale de la fonction rénale due à l'âge ne nécessite pas d'adapter les doses de terfénadine. Une réduction de 50 % de la dose est cependant recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale importante, notamment lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité par administration répétée conduites chez le chien, des doses élevées de terfénadine ont entraîné certains symptômes neurologiques centraux, tels qu'ataxie, tremblement, rigidité ou faiblesse. Les doses plus faibles ont été bien tolérées et n'ont pas provoqué d'effets indésirables. La terfénadine n'a pas d'effet mutagène spécifique et les études long terme conduites chez le rat et la souris n'ont mis en évidence aucun potentiel carcinogène. Les études chez le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun potentiel tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Un comprimé à 60 mg contient :

.....

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue à ce jour.

6.3 Durée de conservation

.....

6.4 Précautions particulières de conservation

.....

6.5 Nature et contenance du récipient

Tailles de l'emballage : voir Annexe A

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Voir Annexe A

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

.....

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

.....

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

.....