



**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 et hydrochlorure de pseudoéphédrine**
Noms: voir Annexe A
Forme pharmaceutique: comprimé
(y compris comprimé enrobé et comprimé pelliculé)
Dosage: terfénadine : 60 mg
hydrochlorure de pseudoéphédrine : 120 mg
Voie d'administration: voie orale

Base de l'avis

Le 10 février 1997, la France a transmis à l'EMEA 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	Teldafed-Manteltabletten	10 30
Belgique	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Bruxelles	Teldafen	20
Italie	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane D	20
Luxembourg	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Bruxelles Belgique	Teldafen	20
Portugal	Hoechst Marion Roussel, Lda Estrada Nacional 249, Km 15 Apartado 39 2726 Mern Martins Codex	Trilufen	20

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 L'ASSOCIATION TERFÉNADINE-HYDROCHLORURE DE PSEUDOÉPHÉDRINE SOUS FORME DE COMPRIMÉS (ci-après dénommés "comprimés de terfénadine-pseudoéphédrine")

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.

La pseudoéphédrine est un agent sympathomimétique présentant des effets aussi bien directs qu'indirects sur les récepteurs adrénergiques. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires. Il existe des effets pro-arythmiques bien connus de la pseudoéphédrine lesquels, associés à ceux de la terfénadine, peuvent précipiter des arythmies cardiaques graves.

C'est pourquoi l'association terfénadine-pseudoéphédrine présente un rapport bénéfice/risque inacceptable.