

Rapport d'évaluation Procédure nationale

TELFAS 120 mg, comprimé pelliculé

Substance(s) active(s) (DCI)	Chlorhydrate de fexofénadine..... 120,00 mg Pour un comprimé pelliculé.
Nom du titulaire d'AMM	OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS 157 AVENUE CHARLES DE GAULLE 92200 NEUILLY-SUR-SEINE

Demandes de modifications du laboratoire :

Demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la présentation en boîte de 7 comprimés.

Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament en lien avec la demande d'exonération.

Changement de la taille de l'emballage du produit fini - Suppression des présentations : boîtes de 15 et 30 comprimés en lien avec la demande d'exonération.

Evaluation de la demande :

Sur le plan thérapeutique :

D'un point de vue thérapeutique, l'utilisation d'un antihistaminique de 2^{ème} génération dans l'indication : *«Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans»* et avec un conditionnement de 7 comprimés est acceptable en prescription médicale facultative.

Les antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération sont des traitements de première intention dans la rhinite allergique saisonnière. Cette pathologie récurrente à la saison pollinique peut être traitée sans avis médical. Il n'y a pas de perte de chance pour le patient. A ce jour, la cétirizine et la loratadine qui sont également des antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération en conditionnement restreint sont disponibles hors prescription médicale

Sur le plan de la sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : maux de tête, somnolence, nausées, et sensations vertigineuses.

Les cas d'augmentation du QT rapportés dans les données de pharmacovigilance ont été revus:

Un total de 182 cas de pharmacovigilance rapportant un effet indésirable appartenant à la SMQ (large) Torsade de pointes/QT prolongation a été rapporté avec la fexofénadine, parmi lesquels 17 cas sont considérés comme rapportant une chronologie évocatrice, les plus marquants lors de syndromes du Long QT congénital, identifiés ou non préalablement. Sur ces 17 cas, 13 rapportent des syncopes ou des tachycardies ventriculaires sans qu'il puisse être confirmé que ces événements sont liés à un allongement de l'intervalle QT. Pour 3 autres cas rapportant des allongements de l'intervalle QT ou des torsades de pointes, le lien de causalité n'est pas exclu mais reste difficile à établir compte tenu de l'existence soit de facteurs de risques associés, soit d'absence de challenge ou challenge positif ou bien parce qu'ils sont insuffisamment documentés. Pour le dernier cas, un challenge positif est rapporté dans la publication de Pinto en 1999 chez un patient atteint d'un syndrome de QT long. Ce cas reste le seul cas publié à ce jour pour lequel l'imputabilité apparaît comme probable. Au vu de la large exposition de la fexofénadine dans la population générale et du faible nombre de cas rapportés, il est possible que les cas de QT rapportés correspondent au « bruit de fond » d'augmentation de QT qui existe dans la population générale. Ce signal d'allongement d'intervalle QT avec la fexofénadine a par ailleurs fait l'objet de plusieurs évaluations successives au niveau européen et a été réfuté et clôturé lors de l'évaluation du PSUSA de 2017. .

Dans sa revue le laboratoire a également fourni le rapport d'une étude clinique qu'il a réalisée en 1995 pour évaluer l'allongement de l'intervalle QT sur des volontaires sains. La méthodologie de cette étude ne répond pas aux standards actuels d'une étude ICH-E14. Néanmoins ses résultats, qui peuvent être tolérés du fait de la pertinence pour l'époque de sa réalisation, n'indique pas non plus d'inquiétude particulière avec le QTc max, la moyenne des différences des maximums restant toujours inférieure à la limite de 10 ms pour la dose de 200mg.

La publication de *Cataldi et al 2019*, fait la comparaison entre l'affinité de différents antiH1 de 2nd génération avec les canaux hERG et les compare à leur Cmax. Dans cet article, la fexofénadine n'apparaît pas être l'antihistaminique H1 le plus à risque d'allongement de l'intervalle QT notamment par comparaison avec la cétirizine déjà disponible en OTC ou avec la desloratadine pour laquelle une demande de délistage a été considéré comme acceptable par le CHMP. En effet, d'après cet article, la fexofénadine aurait une marge d'environ 600 fois entre l'hERG IC50 et la Cmax lors d'une administration unique de 180mg, cette marge resterait d'au moins 20 fois en cas de surdosage en dose unique à 800mg (4.4x la dose recommandée de 180mg par jour) ou en dose répétée de 690mg deux fois par jour (soit environ 8 fois la dose recommandée de 180mg par jour). Cette marge de sécurité semble supérieure à ce qui est observé pour la cétirizine (marge de 2 à 3 fois entre l'hERG IC50 et la Cmax lors d'administration de 3 x la dose recommandée).

Il convient de noter que la cétirizine est aujourd'hui délistée et son RCP ne comporte pas de mises en garde relatives à un potentiel impact sur le QT. La procédure de PSUSA de la cétirizine étant en cours d'évaluation en parallèle au niveau européen, l'ANSM a envoyé un commentaire demandant l'initiation d'une revue cumulative des cas d'événements cardiaques en relation avec un possible allongement de QT. Cette demande n'a pas été retenue au niveau du PRAC dans la mesure où l'état rapporteur et le PRAC se sont déjà prononcés préalablement sur cette question dans le PSUR précédent avec des données plutôt rassurantes sans mise en évidence de lien de causalité entre la cétirizine et le risque d'allongement de l'intervalle QT. Il a également été fait état d'études cliniques ayant montré l'absence d'effet de la cétirizine sur le QT chez les volontaires sains (*Woosley et al, 1993*), pédiatriques (*Winder JA et al, 2009*) et même présentant un syndrome de QT long (*Hekkala A et al, 2007*). L'état membre rapporteur a ainsi considéré qu'il n'y a pas d'élément nouveau à ce jour qui justifierait une nouvelle revue et une modification du RCP des médicaments à base de cétirizine avec l'ajout d'une mise en garde relative à un potentiel impact sur l'intervalle QT.

Ainsi, il apparaît que les données disponibles ne révèlent pas de risque plus important de la fexofénadine sur le QT que les autres antihistaminiques H1, tel que notamment la cétirizine pour laquelle l'évaluation européenne ne considère pas nécessaire la mention de mises en garde relatives à un impact potentiel sur le QT. Sur la base de l'article de *Cataldi et al 2019*, la fexofénadine apparaît même potentiellement parmi les antihistaminiques H1 les moins risqués en termes d'impact sur le QT.

Conclusion

Au total, en l'état actuel des données il n'apparaît pas nécessaire de mentionner une mise en garde spécifique relative au QT aux rubriques 4.4. et 4.5. Le laboratoire fournira à l'ANSM un suivi spécifique semestriel durant 3 ans sur la SMQ large et étroite Torsade de pointes/QT prolongation. Les périodicités ou durée du suivi pourront éventuellement être révisées en fonction des éléments rapportés durant le suivi. En outre, les mentions de la rubrique 5.1 du RCP sont limitées à la mention « *Au cours des études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'effets cardiotoxiques ou de prolongation significative de la durée de l'intervalle QT par rapport au placebo* ».