



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

CPMP/256/98-ES

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

Medicamento

Denominación Común Internacional:	Terfenadina
Nombre:	véase Anexo A
Forma farmacéutica:	Comprimidos
Dosis:	30 mg
Vía de administración:	Vía oral

Antecedentes

De conformidad con el Artículo 12 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE enmendada, el 19 de noviembre de 1997 fue adoptado un dictamen del CPMP sobre medicamentos a base de terfenadina, en el que por mayoría de 21 votos sobre 24 se recomienda mantener la Autorización de Comercialización, de acuerdo con el Resumen de las Características del Producto que figura en el Anexo I a dicho dictamen. Las Conclusiones Científicas, así como los motivos para la modificación de los Resúmenes de las Características del Producto, figuran en el Anexo B a dicho dictamen. Algunos miembros manifestaron posiciones divergentes que figuran como apéndice a este dictamen. Este dictamen, junto con sus Anexos, figura en el Anexo C.

Prodes S.A., titular de la autorización de comercialización para la formulación de terfenadina en comprimidos de 60 mg, presentó el 12 de diciembre de 1997 su intención de recurrir contra el dictamen.

Los motivos del recurso fueron remitidos a la EMEA el 21 de enero de 1998 .

Prodes S.A. proporcionó información adicional entre el 28 de enero de 1998 y el 20 de febrero de 1998.

La conclusión del CPMP en el procedimiento de recurso relativo a la terfenadina comprimidos 60 mg fue considerada por el propio CPMP como aplicable también a sus dictámenes relativos a las formulaciones de terfenadina comprimidos 30 mg y terfenadina suspensión oral 6 mg/ml.

Motivación del recurso

Los motivos del recurso presentado por Prodes S.A. se basaban en la redacción de la sección 4.5 del Resumen de Características del Producto (Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) y figuran como apéndice a este dictamen.

Fundamento del dictamen

Sobre la base de los motivos para el recurso, y en relación con el Resumen de las Características del Producto, el CPMP considera que:

1. La Sección 4.5 del borrador del Resumen de Características del Producto sobre medicamentos a base de terfenadina deberá modificarse tal como consta en el Anexo I.
2. Esta enmienda al borrador del Resumen de las Características del Producto para la formulación de terfenadina comprimidos 60 mg se aplica también al borrador de los Resúmenes de las Características del Producto para las formulaciones de terfenadina comprimidos 30 mg y terfenadina suspensión oral 6 mg/ml, que constaban como anexos a sus dictámenes respectivos con fecha de noviembre de 1997, por lo que habrán de ser revisados en consonancia.

Dictamen final

El CPMP, tras examinar los motivos del recurso en relación con el Resumen de las Características del Producto presentado por los titulares de la autorización de comercialización, concluye que su dictamen del 19 de noviembre de 1997 deberá ser revisado, y que deberá modificarse el borrador del Resumen de las Características del Producto.

Los miembros del CPMP que manifestaron posiciones divergentes con relación al dictamen del CPMP de 19 de noviembre de 1997 mantuvieron sus posiciones con respecto a este dictamen.

El borrador modificado del Resumen de las Características del Producto figura en el Anexo I.

Las conclusiones científicas y el fundamento de la modificación al Resumen de Características del producto se presentan en el Anexo B.

El presente dictamen, junto con sus anexos y apéndices, se transmite a la Comisión Europea, a los Estados miembros y al titular de la autorización de comercialización.

Londres, a 25 de febrero de 1998

En nombre del CPMP
Prof. J.-M. Alexandre, Presidente

ANEXO A
RELACIÓN DE LOS NOMBRES DE LOS MEDICAMENTOS Y DE LOS TITULARES DE
LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Estado Miembro	Titular de la Autorización de comercialización	Nombre del producto	Tamaño del envase (comprimidos)
Reino Unido	Norton Healthcare Ltd Gemini House Harlow Essex CM19 5TY	Terfenadine	7 10 14 20 28 30 40 56 60 100

ANEXO B
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y FUNDAMENTOS DE LA RESTRICCIÓN

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 30 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 arritmogénico 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 sus reuniones celebradas entre el 17 y el 19 de noviembre de 1997, y el 23-25 de febrero de 1998, el CPMP consideró la cuestión y llegó a las conclusiones siguientes:

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 a 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 relacionadas con la terfenadina son escasas. El número de informes espontáneos de RAM cardíacas graves, incluyendo los casos mortales, son relativamente superiores 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 es probable que indique 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 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 %.

EFICACIA

Las principales indicaciones fueron rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica constante, urticaria crónica, y otras alteraciones cutáneas con picores crónicos. Si se utiliza con las indicaciones aprobadas, la eficacia de los productos que contienen terfenadina se considera similar a la de otros AHNS.

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO

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.

Se ha concluido que la seguridad de la terfenadina es aceptable a condición de que se utilice según las recomendaciones del Resumen de las Características del Producto (RCP). No obstante, las precauciones para un uso seguro eran completas y se han hecho aún más complejas. Asimismo se requiere adoptar precauciones para un uso seguro de otros AHNS y se consideró que no existía ningún motivo para discriminar la terfenadina de estos AHNS.

Se ha considerado que la relación riesgo-beneficio de las formulaciones de terfenadina 30 mg es aceptable y que deberían mantenerse las Autorizaciones de Comercialización siempre que:

- su administración quede restringida a adultos y a niños de más de 12 años y 50 kg de peso, con el fin de evitar el riesgo de sobredosis en niños.
- se revise el Resumen de las Características del Producto (RCP), haciendo hincapié en las contraindicaciones por causa de enfermedades hepáticas o cardíacas y las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre la terfenadina y otras sustancias, como se indica en el Anexo I.

Estas conclusiones no fueron aprobadas por los miembros del CPMP que a continuación se citan: Madame Genoux-Hames, Prof. Trouvin, Dr. Abadie:

A la luz de la experiencia adquirida en Francia, en particular desde 1992, y debido a la gravedad de las RAM cardíacas que incluyeron casos mortales, consideraron que el uso seguro de terfenadina no estaría suficientemente asegurado por un RCP más restrictivo y que se deben suspender las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos que contienen terfenadina.

FUNDAMENTO DE LAS MODIFICACIONES AL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 sobre 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 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 consideró que la relación riesgo/beneficio de terfenadina comprimidos 30 mg es aceptable, y que debe mantenerse la Autorización de Comercialización, a condición de que se enmiende el Resumen de Características del Producto según se especifica en el Anexo I.

la EMEA recomienda el mantenimiento de la autorización de comercialización de Terfenadina comprimidos 30 mg, de conformidad con el borrador del SPC que figura como Anexo I.

ANEXO I
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Véase Anexo A

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Un comprimido contiene 30 mg de terfenadina.

Para los excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de la rinitis y conjuntivitis alérgica y de los trastornos cutáneos alérgicos.

4.2 Posología y forma de administración

No debe superarse la dosis recomendada.

Deberá hacerse saber a los pacientes que, en caso de alivio insuficiente de los síntomas

- no debe superarse la dosis máxima
- no debe añadirse otro antihistamínico (incluidos los de venta libre en farmacia), sino consultar al médico

La terfenadina no deberá tomarse con zumo de pomelo.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Las recomendaciones de dosis para los comprimidos de 30 mg solamente son aplicables a los niños mayores de 12 años si su peso corporal supera los 50 kg.

Rinitis y conjuntivitis alérgicas:

La dosis inicial es de 60 mg al día (dos comprimidos), pudiéndose elevar a 120 mg (cuatro comprimidos) al día si se precisa.

La dosis diaria total puede administrarse en dosis única o dividida en dos tomas.

Trastornos cutáneos alérgicos:

60 mg (dos comprimidos) dos veces al día. De manera alternativa, pueden tomarse 120 mg (cuatro comprimidos) por la mañana.

Ajuste de dosis en la insuficiencia renal:

La disminución de la función renal que se produce normalmente con la edad no requiere el ajuste de la dosis de terfenadina. No obstante, en los pacientes con afectación significativa de la función renal, en especial en aquellos con un aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/minuto, se recomienda una reducción de la dosis del 50%.

4.3. Contraindicaciones

Los preparados de terfenadina no deben utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la terfenadina o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

La afectación significativa de la función hepática, así como el tratamiento concomitante con inhibidores de la isoenzima 3A4 del sistema del citocromo P-450 hepático (CYP 3A4), puede resultar en una disminución del metabolismo de la terfenadina. En esa situación, la acumulación de terfenadina no metabolizada podría provocar una prolongación del intervalo QT del ECG, con riesgo de arritmias cardíacas de grado amenazante para la vida.

En consecuencia, la terfenadina se encuentra contraindicada en las siguientes situaciones:

- afectación significativa de la función hepática (por ejemplo, pacientes con ictericia, hepatitis, cirrosis).
- tratamiento concomitante con antifúngicos/antimicrobianos azólicos (incluidos los antifúngicos tópicos).
- tratamiento concomitante con antibióticos macrólidos (incluidos los antibióticos macrólidos tópicos).
- tratamiento concomitante con diclorhidrato de mibefradil
- tratamiento concomitante con otros medicamentos que se sabe que inhiben el metabolismo hepático de la terfenadina.

Estos se listan en la sección 4.5 (Interacciones).

Durante el tratamiento con terfenadina no debe tomarse zumo de pomelo.

La terfenadina también se encuentra contraindicada en pacientes que presenten prolongación del intervalo QT (QT corregido, QTc > 440 mseg) conocida, por ejemplo, Síndrome de QT prolongado congénito, o pacientes que sufran patologías que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT, tales como

- bradicardia clínicamente importante
 - historia de arritmias sintomáticas
 - cualquier otra enfermedad cardíaca clínicamente importante
 - tratamiento concomitante con antiarrítmicos de Clase I o III
 - tratamiento concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT
- Estos se listan también en la sección 4.5 (Interacciones).

- trastornos electrolíticos, en especial hipopotasemia o hipomagnesemia, y procesos médicos o tratamiento concomitante con fármacos que pudieran provocar un trastorno electrolítico.
- Entre los procesos médicos señalados se encuentran la anorexia, el vómito y la diarrea.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Unas concentraciones elevadas de terfenadina, ya sean debidas a una sobredosificación de terfenadina, una afectación significativa de la función hepática o la administración concomitante de inhibidores de la isoenzima CYP 3A4, pueden provocar una prolongación del intervalo QT, con riesgo de taquiarritmias ventriculares amenazantes para la vida (como taquicardia ventricular grave, torsades de pointes y fibrilación ventricular).

También pueden estar en riesgo de desarrollo de dichos eventos cardíacos con terfenadina los pacientes afectados de otros procesos que resulten en la prolongación del intervalo QT.

La administración de terfenadina debe suspenderse en caso de presentación de síntomas como palpitaciones, mareo, síncope o convulsiones, y el paciente deberá ser evaluado en cuanto a la posibilidad de prolongación del QT y de arritmias.

En la mayoría de los casos de reacciones adversas cardíacas graves consideradas como relacionadas con la terfenadina se identificaron procesos predisponentes subyacentes para la presentación de arritmias, lo que subraya la importancia del cumplimiento cuidadoso de las contraindicaciones y precauciones señaladas.

Véanse también las secciones 4.3 y 4.5

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP 3A4 hepática puede resultar en una disminución del metabolismo de la terfenadina. En esa situación, la acumulación de terfenadina no metabolizada podría provocar una prolongación del intervalo QT del ECG, con riesgo de arritmias cardíacas de grado amenazante para la vida.

Pueden esperarse interacciones farmacocinéticas entre la terfenadina y los siguientes fármacos que inhiben el metabolismo hepático de la terfenadina:

- antifúngicos/ antimicrobianos azólicos, como miconazol, ketoconazol e itraconazol (incluidos los antifúngicos tópicos)
- antibióticos macrólidos, como eritromicina, claritromicina, josamicina y troleandomicina (incluidos los antibióticos macrólidos tópicos)
- diclorhidrato de mibefradil
- zileutón
- los inhibidores de la recaptación de la serotonina fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, paroxetina, citalopram
- los inhibidores de la proteasa del VIH indinavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir

Durante el tratamiento con terfenadina no debe tomarse zumo de pomelo, ya que éste podría inhibir el metabolismo de la terfenadina.

Pueden esperarse interacciones farmacodinámicas entre la terfenadina y otros fármacos arritmogénicos en potencia, tales como:

- otros antihistamínicos que prolongan el intervalo QT
- antiarrítmicos, en especial los de las clases I y III
- bepridil
- trimetoprima
- esparfloxacina
- cisaprida
- antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, litio
- probucol
- pentamidina
- halofantrina

Los fármacos que se conoce que inducen un desequilibrio electrolítico también pueden provocar una prolongación del QT y, en consecuencia, presentar una interacción con la terfenadina. Entre dichos fármacos, se encuentran:

- los diuréticos y los laxantes
- el empleo a dosis suprafisiológicas de hormonas esteroideas con potencial mineralocorticoide (por ejemplo, la fludrocortisona sistémica)

Se encuentra contraindicado el tratamiento concomitante con los productos que se mencionan en esta sección. Estos fármacos también se señalan en la sección 4.3 (Contraindicaciones).

Estas listas no tienen carácter exhaustivo, por lo que tampoco deberá utilizarse conjuntamente con la terfenadina todo fármaco que se sepa que puede inhibir significativamente el metabolismo de la terfenadina (a través de la inhibición de la CYP 3A4) o prolongar el intervalo QT.

Antes de la administración concomitante de la terfenadina y otro medicamento, en especial si se trata de un nuevo fármaco disponible, deberá estudiarse la ficha técnica del otro fármaco para determinar si podría producirse una interacción (a través de la inhibición de la CYP 3A4 o de una prolongación del QT) entre este otro fármaco y terfenadina.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Efectos teratogénicos/no teratogénicos: En los estudios de reproducción animal no se ha observado evidencia de teratogenia. En ausencia de toxicidad materna no se ha observado toxicidad fetal.

Efectos sobre la fertilidad: Los estudios con terfenadina en la rata no han mostrado efectos sobre la fertilidad de los animales machos o hembras en ausencia de toxicidad materna.

La terfenadina no debe emplearse normalmente durante el embarazo, salvo si, en opinión del médico, los beneficios potenciales compensaran el riesgo potencial.

Lactancia

Tras la administración de la terfenadina, su metabolito conjugado con el ácido carboxílico (fexofenadina) es detectable en la leche materna humana. Por tanto, las pacientes en tratamiento con terfenadina no deberán amamantar a sus hijos, salvo si, en opinión del médico, los beneficios potenciales para la madre compensaran el riesgo potencial para el lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

En pruebas objetivas, no se han detectado efectos adversos de la terfenadina sobre el sistema nervioso central. Las comunicaciones de somnolencia son raras. Ello significa que, por lo común, los pacientes podrán conducir o desarrollar tareas que requieran concentración. No obstante, se recomienda que los pacientes examinen su respuesta individual al tratamiento antes de conducir vehículos o llevar a cabo tareas complejas

4.8. Reacciones adversas

Reacciones adversas cardiovasculares:

Aunque raras, las reacciones adversas más graves que podría causar la terfenadina son las relacionadas con la prolongación del QT. Dichas reacciones incluyen las taquiarritmias ventriculares graves y potencialmente fatales, tales como taquicardia ventricular grave, torsades de pointes, fibrilación ventricular y parada cardíaca. Los primeros síntomas podrían ser palpitaciones, con hipotensión, mareo, síncope y convulsiones como consecuencias

Durante la comercialización de la terfenadina se han comunicado espontáneamente otras reacciones adversas de diferentes tipos, como:

- confusión, insomnio, depresión, pesadillas nocturnas, somnolencia, fatiga, cefalea, mareo
- temblor, sudoración, parestesias, trastornos visuales
- anafilaxia, angioedema, broncospasmo
- prurito, erupción cutánea (incluidos exantema, urticaria, eritema multiforme y fotosensibilidad), caída o adelgazamiento del cabello
- sequedad de boca, nariz, garganta, trastornos gastrointestinales
- elevación de transaminasas, colestasis, ictericia, hepatitis
- trombocitopenia
- galactorrea, trastornos menstruales (incluida dismenorrea)
- polaquiuria
- síntomas musculoesqueléticos.

4.9. Sobredosificación

Experiencia en el ser humano

En algunos casos, con sobredosis tan bajas como 360 mg se han comunicado prolongación del QT, parada cardíaca y arritmias graves y potencialmente fatales, incluidas taquicardia ventricular o fibrilación ventricular o torsades de pointes, de presentación hasta 15 horas después de la sobredosis.

Síntomas

Sequedad de boca, náuseas, vómitos, cansancio, mareo, confusión, cefalea, temblor y, en algunos casos, convulsiones. Taquicardia sinusal, hipotensión, palpitaciones, arritmias ventriculares (principalmente, torsades de pointes). Pueden presentarse reacciones cardíacas sin síntomas del SNC.

Actitud terapéutica

Se recomienda la monitorización cardíaca durante un mínimo de 24 horas y el control del intervalo QT, junto con las medidas estándar para eliminar el eventual fármaco no absorbido. En los episodios recurrentes de torsades de pointes, el tratamiento sugerido es la estimulación cardíaca temporal.

La hemodiálisis o la hemoperfusión no eliminan eficazmente de la sangre el metabolito ácido carboxílico de la terfenadina. No se posee información acerca de si la terfenadina es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación terapéutica: Antihistamínico, antagonista de los receptores H₁,
Código ATC: R06A X12.

Mecanismo de acción: efectos antagonistas sobre los receptores H₁.

La terfenadina es una sustancia que sufre un amplio metabolismo de primer paso y que actúa prácticamente a través de su metabolito activo, carboxi terfenadina. El preparado desarrolla unas acciones antagonistas específicas sobre los receptores H₁ y actúa sobre el habón inducido por histamina, alcanzando su efecto máximo a las 4 horas. A la posología recomendada carece de efectos anticolinérgicos, adrenérgicos o serotoninérgicos.

En los experimentos in vitro, la terfenadina, pero no así su metabolito activo, ha mostrado ejercer unas poderosas acciones inhibitorias sobre ciertos canales del potasio cardíacos, incluso a las concentraciones que podrían alcanzarse en el plasma humano con sobredosificaciones moderadas en los pacientes con afectación significativa de la función hepática o en tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP 3A4. Este efecto podría explicar la prolongación de la repolarización cardíaca que se manifiesta en forma de QT prolongado en los casos de elevación de los niveles de terfenadina no metabolizada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La terfenadina se absorbe rápidamente tras su administración oral y sufre una biotransformación de primer paso casi completa a dos metabolitos formados por la enzima CYP 3A4: el metabolito carboxi terfenadina (fexofenadina) es activo, mientras que el otro (terfenadina N-desalquilada) es inactivo. Como consecuencia de esta amplia biotransformación de primer paso, llega a la circulación sistémica menos de un 1% de terfenadina no metabolizada. La semivida de eliminación terminal de la carboxi terfenadina es de unas 20

horas. Tras la administración de una dosis única de terfenadina, la cinética plasmática del metabolito activo es lineal hasta los 180 mg. A las dosis terapéuticas (60 mg dos veces al día), los valores medios de las concentraciones plasmáticas pico del estado estacionario son de 1,7 ng/ml para la terfenadina y 340 ng/ml para la carboxi terfenadina. Una tercera parte de esta última se elimina por orina y dos tercios por heces.

En pacientes con afectación de la función hepática puede hallarse un aumento de los niveles plasmáticos de terfenadina y una disminución de las concentraciones de carboxi terfenadina (véase también la sección 4.3).

La disminución de la función renal que se produce normalmente con la edad no requiere el ajuste de la dosis de terfenadina. No obstante, en los pacientes con afectación significativa de la función renal, en especial en aquellos con un aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/minuto, se recomienda una reducción de la dosis del 50%.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

En los estudios de toxicidad tras administración repetida en el perro, las dosis elevadas indujeron ciertos síntomas de sistema nervioso central, como ataxia, temblor, rigidez y debilidad. En cambio, dosis más bajas fueron toleradas sin efectos adversos. La terfenadina carece de efectos mutagénicos específicos, y los estudios a largo plazo en la rata y el ratón no han revelado potencial carcinogénico.

Los estudios en la rata y el conejo indicaron la ausencia de potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Un comprimido de 30 mg contiene:

.....

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Período de validez

.....

6.4. Precauciones especiales de conservación

.....

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Tamaños del envase: véase Anexo A

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Véase Anexo A

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

.....

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

.....

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

.....