



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

CPMP/257/98-ES

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

Medicamentos

Denominación Común Internacional:	Terfenadina
Nombres:	véase Anexo A
Formas farmacéuticas:	Suspensión oral (incluyendo jarabe y jarabe en suspensión)
Dosis:	6 mg/ml
Vías 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 las enmiendas al Resumen de las 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 (ml)
Austria	Albert Roussel Pharma Altmansdorferstr. 104 1121 Wien	Triludan	120
Austria	Mundipharma GmbH Apollgasse 16-18 1072 Wien	Terlane	60
Bélgica	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourd, 155 1140 Brussels	Triludan sirop	120
Bélgica	Cox Pharma Belgium Brixtonlaan 7 BE-1930 Zaventem	Seldane suspensie	120
Dinamarca	Astra Danmark A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund	Teldanex	
Dinamarca	Durascan Medical Products AS Svendborgvej 243 DK-5260 Odense S	Histanex	
Dinamarca	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 Bad Vilbel D-61118 Germany	Terfenadin "Stada"	
Finlandia	Suomen Astra OY PL 6 02431 Masala	Teldanex	300
Francia	Cassenne Marion (Merrel Dow) Tour Roussel Hoechst 92910 Paris la Défense Cedex	Teldane	90
Alemania	ac-Pharma Vertriebs AG Frundsbergstr. 58 D-82064 Strasslach	Terdine	120
Alemania	Azupharma GmbH Dieselstrasse 5 D-70839 Gerlingen	Azuterfenad	120
Alemania	BASF Generics GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 D-85737 Ismaning	Terfen-basan	120
Alemania	Dermapharm GmbH Arzneimittel Lochhamer Schlag 10 D-82166 Gräfelfing	Terfederm Saft	120
Alemania	Dolorgiet GmbH & Co KG Otto-von-Guericke-Str. 1 D-53754 Sankt Augustin	Balkis Saft Spezial	120
Alemania	Dr August Wolf GmbH & Co Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 D-33611 Bielefeld	Hisfedin Saft	120

Alemania	Dr. Gerhard Mann Chem. Pharm. Fabrik GmbH Brunsbütteler Damm 165/173 13581 Berlin	Vividrin Saft mit Terfenadin	120
Alemania	Heumann Pharma GmbH Heideloffstrasse 18-28 D-90478 Nürnberg	Terfenadin Suspension Heumann	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Hexaterfen S 30	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Teref S 30	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terf Inpharmco	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfami	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfat S 30	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfium Suspension	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfen S 30	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfium	120
Alemania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen	Terfum S 30	120
Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Teldane K Suspension	120 480 (4x120)
Alemania	Karl Engelhard Fabrik pharm. Präparate GmbH & Co KG Sandweg 94 D-60316 Frankfurt	Terf Sus Eng	120
Alemania	Merz + Co GmbH & Co Eckenheimer Landstrasse 100- 104 D-60318 Frankfurt	Terfenadin Merz Suspension	120
Alemania	Mundipharma GmbH Mundipharmastrasse 2 D-65549 Limburg	Terfemundin suspension	120
Alemania	ratiopharm GmbH Graf-arco-Strasse 3 D-89079 Ulm	Terfenadin- ratiopharm suspension	120
Alemania	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 D-61118 Bad Vilbel	Terf Sus ST	120

Alemania	TAD Pharmazeutisches Werk GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 D-27472 Cuxhaven	Invocan	120
Alemania	Wyeth-Gruppe Durachemie GmbH & Co KG Schleebrüggenkamp 15 D-48159 Münster	Terfedura Suspension	120
Irlanda	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP UK	Triludan Suspension	200
Italia	Bruno Farmaceutici Via Castello della Magliana 38 00100 Rome	Allerzil sospensione	120
Italia	Hoechst Farmaceutici Via Garofalo 39 20133 Milan	Triludan Sciroppo	120
Italia	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane	120
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brussels Belgium	Triludan suspension	120
Países Bajos	Centrafarm Services B.V. Nieuwe Donk 9 4879 AC Etten-Leur	Terfenadium CF 6	120
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Terfenadine YM suspensie	200
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan	200
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan OTC suspensie	200
Países Bajos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2003 RN Haarlem	Terfenadine 30=5 PCH suikervrij	200
Portugal	Labotatórios Vitória Rua Elias Garcia, 28 Venda Nova 2700 Amadora	Terfax	120
Portugal	Hoechst Marion Roussel, Lda Estrada Nacional 249, Km 15 Apartado 39 2726 Mern Martins Codex	Triludan	120
España	Ifidesa Aristegue Alameda de Urquijo, 27 48008 Bilbao	Rapidal	120
España	Marion Merrell, S.A. Rda. General Mitre, 72-74 08017 Barcelona	Triludan	120

España	Sigma Tau España SA Pl. Ind. Axque, Parcelas 13,14 Alcala de Henares 28806 Madrid	Cyater	120
Suecia	Tika Läkemedel AB Box 2 22100 Lund	Teldanex	300
Reino Unido	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge MIDDX UB9 5HP	Triludan Suspension 30 mg/5 ml	30 200

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 LAS FORMULACIONES DE TERFENADINA SUSPENSIÓN ORAL 6 MG/ML

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 QT corregido es dependiente de la dosis tanto en animales como en humanos. El efecto es más notable en pacientes cardíacos. Se ha observado una prolongación estadísticamente significativa del QT corregido después de la administración concomitante de la 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, aunque 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, es en proporción mayor para la terfenadina que para otros AHNS. El aumento desde 1992 de los informes espontáneos de RAM relacionadas con la terfenadina en algunos EM (datos absolutos y relativos a las cifras de ventas) no se ha observado en relación 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 los que se informó espontáneamente 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 de todos los antihistamínicos no sedantes era bajo, aunque mayor que en 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 para 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 es necesario adoptar precauciones para un uso seguro de otros AHNS y se consideró que no existía ningún motivo para discriminar la terfenadina con respecto a estos AHNS.

Se ha considerado que la relación riesgo-beneficio de las formulaciones de terfenadina 6 mg/ml suspensión oral es aceptable y que deberían mantenerse las Autorizaciones de Comercialización siempre que:

- se revisen los Resúmenes de las Características del Producto (RCP), haciendo hincapié en las contraindicaciones por 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 se nombran a continuación: 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 suspensión oral 6 mg/ml 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 para las formulaciones de suspensión oral de terfenadina 6 mg/ml, de conformidad con el borrador del RCP 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:

1 ml de suspensión contiene 6 mg de terfenadina.

Para los excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión

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 la suspensión 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 (10 ml), pudiéndose aumentar a 120 mg (20 ml) al día de ser necesario.

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

Trastornos cutáneos alérgicos:

60 mg (10 ml) dos veces al día. Como alternativa, pueden tomarse 120 mg (20 ml) por la mañana.

Niños de 3 a 12 años:

Rinitis y conjuntivitis alérgicas:

Se comenzará con una dosis baja (1 mg/kg. al día) que, de ser necesario, se puede aumentar hasta la dosis superior (dosis máxima de 1 mg por kg., dos veces al día).

Trastornos cutáneos alérgicos:

Dosis máxima recomendada de 1 mg por kg. dos veces al día.

Dosis según categoría de peso corporal:

12-20 kg.:	15 mg (2,5 ml) al día, aumentada a 15 mg dos veces al día si es necesario
- 30 kg.:	22,5 mg (3,75 ml) al día, aumentada a 22,5 mg dos veces al día si es necesario
- 40 kg.:	30 mg (5 ml) al día, aumentada a 30 mg dos veces al día si es necesario
- 50 kg.:	45 mg (7,5 ml) al día, aumentada a 45 mg dos veces al día si es necesario
+ 50 kg.:	60 mg (10 ml) al día, aumentada a 60 mg dos veces al día si es necesario

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 provocar 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 que pondrían en peligro la supervivencia.

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 de los que consta 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 provocar 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 de los que consta 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 que ponen en peligro la supervivencia (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 de predisposición 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 que pongan en peligro la supervivencia.

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 sobre los que hay constancia que provocan 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 del que haya constancia 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 fármaco nuevo, 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 han observado muestras 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 compensaren 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 taquiarritimias

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, broncoespasmo
- 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 musculo-esqueléticos.

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 hay información acerca de si la terfenadina se elimina mediante diálisis.

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, la carboxiterfenadina. El preparado desarrolla

unas acciones antagonistas específicas sobre los receptores H₁ y actúa sobre el 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 total en dos metabolitos formados por la enzima CYP 3A4: el metabolito carboxiterfenadina (fexofenadina) es activo, mientras que el otro (terfenadina N-desalcoilada) 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 carboxiterfenadina 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. En dosis terapéuticas (60 mg dos veces al día), los valores medios de las concentraciones plasmáticas pico del estado estacionario son de 1,7 mg/ml para la terfenadina y 340 mg./ml para la carboxiterfenadina. Un tercio de esta última se elimina a través de la orina y dos tercios a través de las heces.

En pacientes con afectación de la función hepática puede detectarse un aumento de los niveles plasmáticos de terfenadina y una disminución de las concentraciones de carboxiterfenadina (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 perros, las dosis elevadas indujeron ciertos síntomas en el 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 ml de suspensión 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 REVISIÓN DEL TEXTO**
.....