



**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 (comprimidos revestidos y comprimidos con cubierta pelicular)
Dosis:	60 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.

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

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.eudra.org <http://www.eudra.org/emea.html>

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 (comprimidos)
Austria	Albert Roussel Pharma Altmansdorferstr. 104 1121 Wien	Triludan	10 30
Austria	Mundipharma GmbH Apolllogasse 16-18 1072 Wien	Terlane	10 30
Bélgica	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brussels	Triludan 60	14 28
Bélgica	Cox Pharma Belgium Brixtonlaan 7 BE-1930 Zaventem	Seldane 60	14 28
Dinamarca	Astra Danmark A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund	Teldanex	20 50 100
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	10 20 50 100
Francia	Biogalenique 82 rue Curial 75019 Paris	Terfenadine RPG	14
Francia	Cassenne Marion (Merrel Dow) Tour Roussel Hoechst 92910 Paris la Défense Cedex	Teldane	14 30
Francia	Laboratoires Cox France Tour Roussel Hoechst 1 Terrasse Bellini 92910 Paris la Défense Cedex	Terfenadine Henning	14
Francia	Teva Pharma Mme Boutin 3 Parc Ariane Immeuble Saturne 78284 Guyancourt Cedex	Terfenadine Teva Pharma	14
Alemania	Aliud Pharma GmbH & Co KG Gottlieb-Daimler-Strasse 19 D-89150 Laichingen	Terfenadin AL 60	20 50 100
Alemania	Azupharma GmbH Dieselstrasse 5 D-70839 Gerlingen	Histaterfen	20 50 100

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

Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Zeladin	20 50
Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Terfenadin Merrel	10 50
Alemania	Hoechst AG Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt	Terfenadin- ratiopharm	20 50
Alemania	Karl Engelhard Fabrik pharm. Präparate GmbH & Co KG Sandweg 94 D-60316 Frankfurt	Terfen-Diolan	20 50 100
Alemania	Logomed Pharma GmbH Eckenheimer Landstrasse 100-104 D-60318 Frankfurt	Logomed Allergie- tabletten	20 50 100
Alemania	Mundipharma GmbH Mundipharmastrasse 2 D-65549 Limburg	Terfemundin Tabletten	20 50 100
Alemania	Mundipharma GmbH Mundipharmastrasse 2 D-65549 Limburg	Terfemundin	20 50 100
Alemania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm	Terfenadin 60 Tabletten	20 50 100
Alemania	Stadapharm GmbH Stadastrasse 2-18 D-61118 Bad Vilbel	Terfenadin 60 Stada	20 50 100
Alemania	TAD Pharmazeutisches Werk GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 D-27472 Cuxhaven	Terfenat T 60	20 50 100 200 (5x40)
Alemania	Wyeth-Gruppe Durachemie GmbH & Co KG Schleebrüggenkamp 15 D-48159 Münster	Terfedura	20 50 100
Irlanda	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP UK	Triludan	10 60
Irlanda	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY UK	Terfenadine	60
Irlanda	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY UK	Terfenor	10 60 100
Italia	Astra Farmaceutici Via Messina 38 20154 Milan	Allerplus	30

Italia	Bruno Farmaceutici Via Castello della Magliana 38 00100 Rome	Allerzil	30
Italia	Hoechst Farmaceutici Via Garofalo 39 20133 Milan	Triludan	30
Italia	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane	30
Luxemburgo	Hexal A.G. Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen Germany	Terfium 60 mg	20 50 100
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brussels Belgium	Triludan 60 mg	28
Países Bajos	Albic B.V. Govert van Wijnkade 48 3144 EG Maassluis	Terfenadine Albic 60	30
Países Bajos	Apothecon PO 514 3440 AM Woerden	Terfenadine 60 A	10 30 300
Países Bajos	B.V. Pharbita Ronde Tocht 11 1507 CC Zaandam	Terfenadine 60 "pharbita"	10 30 50 250
Países Bajos	Centrafarm Services B.V. Nieuwe Donk 9 4879 AC Etten-Leur	Terfenadine CF 60	10 50 100
Países Bajos	Dumex B.V. Bothalaan 2 1217 JP Hilversum	Terfenadine Dumex 60	30 100
Países Bajos	Eli Lilly Nederland B.V. Krijtwal 17-23 3432 ZT Nieuwegein	Terfenadine EB 60	30
Países Bajos	Genfarma B.V. Sterrebaan 14 3606 EB Maarssen	Terfenadium 60	30
Países Bajos	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorlaan 28 2182 BX Hillegom	Terfenadine 60	30
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan OTC tablet 60	30
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Terfenadine YM tablet 60	30
Países Bajos	Hoechst Marion Roussel B.V. Bijenvlucht 30 3871 JJ Hoevelaken	Triludan	30
Países Bajos	Katwijk farma B.V. Archimedesweg 2 2333 CN Leiden	Terfenadine 60 Katwijk	30

Países Bajos	Multipharma B.V. Gemeenschapspolderweg 28 1382 GR Weesp	MP-Terfenadine 60	10 30 300
Países Bajos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2003 RN Haarlem	Terfenadine 60 PCH	30
Países Bajos	Rhone-Poulenc Rorer B.V. Bovenkerkenweg 6-8 1185 XE Amstelveen	Terfenadine Pharbil 60	3 6 10
Países Bajos	Samenwerkende Apothekers Nederland Europalaan 2 3526 KS Utrecht	Terfenadine 60 Bij overgevoeligheids reacties Samenwerkende Apothekers, tabletten 60 mg	10
Países Bajos	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
España	Cantabria Industrial Farmaceutica Ctra de Cazona Adarzo s/n 39011 Santander	Ternadin	20 30
España	Ifidesa Aristegue Alameda de Urquijo, 27 48008 Bilbao	Rapidal	20 30
España	Marion Merrell, S.A. Rda. General Mitre, 72-74 08017 Barcelona	Triludan	20 30
España	Normon Nierenberg 10 28802 Madrid	Terfenadina Normon	20 30
España	Prodes Trabajo s/n San Justo de Desvern 08960 Barcelona	Alergist	20 30
España	Sigma Tau España SA Pl. Ind. Axque, Parcelas 13,14 Alcala de Henares 28806 Madrid	Cyater	20 30
España	Novartis Consumer Health Gran Vía de las Cortes Catalanas, 764 08013 Barcelona	Aldira	20 30

Suecia	Tika Läkemedel AB Box 2 22100 Lund	Teldanex	20 50 98 100 250
Reino Unido	AH Cox & Co Ltd Whiddon Valley Barnstaple Devon EX32 8NS	Terfenadine	10 60
Reino Unido	Approved Prescription Services Ltd Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG	Terfenadine (Histafen)	10 14 20 28 30 50 58 60
Reino Unido	Dallas Burston Healthcare Ltd c/o Ashbourne Pharmaceuticals Victors Barns Hill Farm Brixworth Northampton NN6 9DQ	Terfenadine	10 56 60 500
Reino Unido	Hoechst Marion Roussel Broadwater Park Denham, Uxbridge MIDDX UB9 5HP	Triludan	10 60
Reino Unido	Lagap Pharmaceuticals Ltd 37 Woolmer Way Bordon HANTS GU35 9QE	Terfenadine	60
Reino Unido	Norton Healthcare Gemini House Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TY	Terfenadine	10 20 50 60 100
Reino Unido	Penn Pharmaceuticals Ltd Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar Gwent NP2 3AA	Terfex	10 28 30 56 60 100
Reino Unido	Sanofi Winthrop Ltd One Onslow Street Guilford Surrey GU16 5SG	Terfenadine	10 60
Reino Unido	Teva Pharma BV Industrieweg 23 PO Box 217 3640 AE Mijderecht Netherlands	Terfenadine	10 60 100 1000

Reino Unido	Wallis Laboratory Ltd Laporte Way Luton Beds LU4 8WL	Terfenadine	10
			14
			20
			28
			30
			50
			58
			60

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 60 MG

El 10 de febrero de 1997 Francia solicitó que el CPMP, de conformidad con el Artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo, 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 inhibidor potente de varios canales de potasio cardíacos. El efecto de la terfenadina sobre QTc 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 de QTc 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 la duración del potencial de acción cardíaco. No obstante, la sobredosis o la no observancia de las contraindicaciones pueden aumentar los niveles plasmáticos y por tanto 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 en relación con la terfenadina son escasas. El número de informes espontáneos de RAM cardíacas graves, incluyendo los casos mortales, son relativamente mayores 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 al parecer indica 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 (tres 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 toxicidad 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.

ANALISIS 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 comprimidos 60 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 revisen los Resúmenes 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 garantizado por un RCP más restrictivo y que se deben revocar las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos que contienen terfenadina.

FUNDAMENTOS DE LAS ENMIENDAS A LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando

- que el Comité estudió la remisión realizada de conformidad con el Artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo sobre la terfenadina.

- que el Comité afirmó que existía una preocupación especial 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 con terfenadina se considera similar a la de otros AHNS.

- que el Comité evaluó la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen terfenadina, considerándola aceptable para las formulaciones de terfenadina comprimidos 60 mg/ml, y que asimismo consideró que se deberían mantener las autorizaciones de comercialización, siempre que se enmiende el RCP según se indica en el Anexo I.

la EMEA ha recomendado el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización para la formulación de terfenadina comprimidos 60 mg, conforme al borrador del RCP presentado en el 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 60 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 60 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 (un comprimido), pudiéndose elevar a 120 mg (dos 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 (un comprimido) dos veces al día. De manera alternativa, pueden tomarse 120 mg (dos 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 msec) 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 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, 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 60 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

.....