

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Terfenadin AL 60
 Terfenadin 60 mg pro Tablette
 Wirkstoff: Terfenadin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 60 mg Terfenadin.
 Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette
 Weiße, biplane Tablette mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „T60“
 Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Linderung der Symptome der allergischen Rhinitis und Konjunktivitis und von allergischen Hautreaktionen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Die Patienten sind anzuweisen, bei unzureichender Symptomlinderung

- die Maximaldosis nicht zu überschreiten,
- keine zusätzlichen anderen Antihistaminika (auch keine nicht verschreibungspflichtigen Präparate) einzunehmen, sondern ihren Arzt zu konsultieren.

Terfenadin soll nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Dosierung

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre
 Diese Dosierungsempfehlung für 60 mg-Tabletten gilt für Kinder über 12 Jahre, sofern ihr Körpergewicht 50 kg übersteigt.

Allergische Rhinitis und Konjunktivitis

Die Anfangsdosis beträgt 60 mg täglich (entspr. 1 Tablette Terfenadin AL 60). Sie kann auf 120 mg (entspr. 2 Tabletten Terfenadin AL 60) täglich gesteigert werden, falls nötig.

Die Tagesgesamtdosis kann als 1 Einzeldosis oder verteilt auf 2 Dosen eingenommen werden.

Allergische Hauterscheinungen

60 mg (entspr. 1 Tablette Terfenadin AL 60) 2-mal täglich.

Alternativ können 120 mg (entspr. 2 Tabletten Terfenadin AL 60) morgens eingenommen werden.

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Eine normale altersabhängige Einschränkung der Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung für Terfenadin. Jedoch ist eine Dosisreduktion um 50% ratsam bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min.

4.3 Gegenanzeigen

Terfenadin AL 60 darf nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Terfenadin oder

einen der sonstigen Bestandteile angewendet werden.

Eine deutliche Einschränkung der Leberfunktion oder eine gleichzeitige Behandlung mit Inhibitoren des hepatischen Cytochrom-P 450 3A4-Isoenzymes (CYP3A4) können eine Verlangsamung des Terfenadin-Metabolismus bewirken.

Akkumulation von nicht metabolisiertem Terfenadin kann eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG bewirken, mit dem Risiko lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmien.

Deshalb ist Terfenadin bei folgenden Begleitumständen kontraindiziert:

- deutlich eingeschränkte Leberfunktion (z.B. bei Patienten mit Ikterus, Hepatitis, Zirrhose),
- gleichzeitige Behandlung mit antimykotisch/antimikrobiell wirkenden Azol-Abkömmlingen (einschließlich topischer Antimykotika),
- gleichzeitige Behandlung mit Makrolid-Antibiotika (einschließlich topischer Makrolid-Antibiotika),
- gleichzeitige Behandlung mit Mibefradildihydrochlorid,
- gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Metabolismus von Terfenadin in der Leber hemmen. Diese werden unter Abschnitt 4.5 aufgeführt.

Während einer Terfenadin-Behandlung soll kein Grapefruitsaft getrunken werden.

Terfenadin ist auch kontraindiziert bei Patienten mit bekannter QT-Verlängerung (korrigierte QT-Zeit, QT_c >440 ms), z.B. bei angeborenem QT-Syndrom oder bei Umständen, die zu einer QT-Verlängerung führen können, wie z.B.:

- klinisch relevante Bradykardie,
- anamnestisch bekannte symptomatische Arrhythmien,
- alle anderen klinisch relevanten Herzerkrankungen,
- gleichzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I oder III,
- gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern; diese werden auch unter Abschnitt 4.5 aufgeführt,
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, und medizinische Umstände oder Behandlungen mit Arzneimitteln, die solche Störungen induzieren können. Dies umfasst auch Anorexie, Erbrechen und Diarrhö.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhte Terfenadin-Konzentrationen, entweder durch Überdosierung, deutlich eingeschränkte Leberfunktion oder gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren können QT-Intervallverlängerungen hervorrufen mit dem Risiko lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien (wie z.B. schwere ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes und Kammerflimmern).

Patienten, die aus anderen Gründen QT-Verlängerungen aufweisen können, sind möglicherweise ebenfalls durch diese kardialen Reaktionen auf Terfenadin gefährdet.

Terfenadin ist abzusetzen, sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen oder Krampfanfälle auftreten, und der Patient ist auf QT-Verlängerung und Arrhythmien zu untersuchen.

In der Mehrzahl der Fälle, in denen schwere kardiale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Terfenadin berichtet wurden, wurde festgestellt, dass zu Arrhythmien prädisponierende Faktoren vorlagen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, die oben genannten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen sorgfältig zu beachten.

Terfenadin ist bei Patienten mit Epilepsie, die mit Carbamazepin behandelt wurden, vorsichtig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5.

Sonstige Bestandteile von Terfenadin AL 60

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Terfenadin AL 60 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Inhibitoren des hepatischen CYP3A4 kann den Metabolismus von Terfenadin verringern. Die Akkumulation von nicht metabolisiertem Terfenadin kann eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG hervorrufen mit dem Risiko von lebensbedrohlichen kardialen Arrhythmien.

Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Terfenadin und folgenden Arzneimitteln, die den Metabolismus von Terfenadin in der Leber hemmen, sind zu erwarten:

- Antimykotisch/antimikrobiell wirkende Azol-Abkömmlinge wie z.B. Miconazol, Ketoconazol und Itraconazol (einschließlich topischer Antimykotika),
- Makrolid-Antibiotika wie z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Troleandomycin (einschließlich topischer Makrolid-Antibiotika),
- Mibefradildihydrochlorid,
- Zileuton,
- die Serotonin-Reuptake-Hemmer Fluvoxamin, Fluoxetin, Nefazodon, Paroxetin, Citalopram,
- die HIV-Protease-Inhibitoren Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir.

Während der Behandlung mit Terfenadin soll kein Grapefruitsaft getrunken werden, da dies den Terfenadin-Abbau verzögern kann.

Pharmakodynamische Interaktionen können auftreten zwischen Terfenadin und anderen potenziell arrhythmogenen Medikamenten, wie z.B. mit:

- anderen Antihistaminika, die das QT-Intervall verlängern,
- Antiarrhythmika, insbesondere der Klasse I und III,
- Bepridil,
- Trimethoprim,
- Sparfloxacin,
- Cisaprid,
- trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika, Lithium,
- Probucol,

- Pentamidin,
- Halofantrin.

Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Elektrolytstörung induzieren, können ebenfalls eine QT-Verlängerung verursachen und so mit Terfenadin interagieren.

Dazu gehören:

- Diuretika und Laxanzien,
- unphysiologisch hohe Dosen von Steroidhormonen mit mineralocorticoider Wirkung (z.B. systemische Anwendung von Fludrocortison).

Die gleichzeitige Behandlung mit in diesem Abschnitt genannten Arzneimitteln ist kontraindiziert. Diese Arzneimittel sind auch im Abschnitt 4.3 erwähnt.

Diese Aufzählung kann nicht vollständig sein, und jedes Arzneimittel, von dem bekannt ist, dass es entweder den Terfenadin-Metabolismus signifikant hemmen (durch CYP3A4-Hemmung) oder das QT-Intervall verlängern kann, soll ebenfalls nicht zusammen mit Terfenadin angewendet werden.

Vor der gleichzeitigen Anwendung von Terfenadin mit einem anderen, insbesondere einem neu verfügbaren Arzneimittel, ist dessen Fachinformation dahingehend zu prüfen, ob eine Interaktion (durch CYP3A4-Hemmung oder QT-Verlängerung) zwischen diesem Mittel und Terfenadin möglich ist.

Von einer Wechselwirkung zwischen Terfenadin und Carbamazepin wurde berichtet. Diese äußert sich in erhöhten Carbamazepin-Serumkonzentrationen mit möglichen klinischen Symptomen einer Carbamazepin-Überdosierung. Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass der Mechanismus dieser Wechselwirkung auf der Hemmung des hepatischen Metabolismus von Carbamazepin beruht (Hemmung des Enzyms CYP3A4). Folglich wird – insbesondere bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Terfenadin und Carbamazepin über einen längeren Zeitraum erhalten – empfohlen, den klinischen Zustand und die Laborwerte zu überwachen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teratogene/nicht-teratogene Wirkungen: Es wurden keine Anzeichen von Teratogenität in Reproduktionsstudien an Tieren beobachtet. Fetotoxizität wurde bei Abwesenheit maternal toxischer Effekte nicht beobachtet.

Wirkungen auf die Fertilität: Bei Abwesenheit von maternal toxischen Effekten zeigte Terfenadin in Studien an Ratten keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Terfenadin soll normalerweise nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, außer wenn nach ärztlicher Einschätzung der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

Der Carboxylsäure-Metabolit (Fexofenadin) ist in der menschlichen Muttermilch nach Verabreichung von Terfenadin nachweisbar. Daher sollen Säuglinge keine Muttermilch von Patientinnen erhalten, die mit Terfenadin behandelt werden, außer wenn nach ärztlicher Einschätzung der erwartete Nutzen für

die Patientin das mögliche Risiko für den Säugling überwiegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In objektiven Tests wurden keine negativen Auswirkungen von Terfenadin auf das Zentralnervensystem beobachtet. Berichte über Benommenheit sind selten. Somit sind die Patienten normalerweise fahrtüchtig und können auch Aufgaben, die Konzentration erfordern, ausführen.

Patienten sollten ihre individuelle Reaktion überprüfen, bevor sie Auto fahren oder komplizierte Aufgaben erledigen.

4.8 Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Die schwerwiegendsten, wenngleich seltenen Nebenwirkungen, die durch Terfenadin ausgelöst werden können, sind solche, die die QT-Verlängerung betreffen. Diese schließen schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien ein, z.B. schwere ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes, Kammerflimmern und Herzstillstand. Palpitationen können Frühsymptome sein, Hypotension, Schwindel, Synkopen und Krampfanfälle die Folgeerscheinungen.

Verschiedene andere Nebenwirkungen wurden spontan gemeldet, seitdem sich Terfenadin im Markt befindet. Dazu gehören:

Blut und Lymphsystem

Thrombozytopenie.

Immunsystem

Anaphylaxie, Angioödem.

Psyche

Depression, Alpträume.

Nervensystem

Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Zittern, Parästhesien.

Augen

Sehstörungen.

Atemwege, Brustraum und Mediastinum

Bronchospasmus, Nasentrockenheit.

Gastrointestinaltrakt

Mund- und Halstrockenheit, gastrointestinale Beschwerden.

Leber und Galle

Transaminasenerhöhung, Cholestase, Ikterus, Hepatitis.

Haut und Unterhautzellgewebe

Pruritus, Hauterscheinungen (einschließlich Exanthem, Urtikaria, Erythema multiforme und Photosensitivität), Haarausfall, Dünnerwerden des Haares.

Muskel-Skelett-System, Bindegewebe und Knochen

Muskuloskeletale Symptome.

Nieren und Harnwege

Häufigeres Wasserlassen.

Geschlechtsorgane und Brustdrüse

Galaktorrhö, Menstruationsbeschwerden (einschl. Dysmenorrhö).

Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schwitzen, Müdigkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen beim Menschen

In einigen Fällen traten QT-Verlängerung, Herzstillstand und schwere, potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern oder Torsades de pointes schon bei Überdosen von nur 360 mg und bis zu 15 Stunden nach der Einnahme auf.

Symptome

Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schwindel, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Zittern, in einigen Fällen Krampfanfälle, Sinustachykardie, Hypotension, Palpitation, ventrikuläre Arrhythmien (hauptsächlich Torsades de pointes). Kardiale Reaktionen können auftreten, ohne dass ZNS-Symptome vorliegen.

Maßnahmen

Neben Standardmaßnahmen zur Entfernung nicht resorbierter Substanz wird kardiales Monitoring über mindestens 24 Stunden und eine Kontrolle des QT-Intervalls empfohlen. Treten wiederholt Episoden von Torsades de pointes auf, ist ein temporärer Herzschrittmacher empfehlenswert.

Hämodialyse oder Hämo-perfusion entfernen den Carboxylsäure-Metaboliten von Terfenadin nicht wirksam aus dem Blut. Es gibt keine Information zur Dialysierbarkeit von Terfenadin.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminikum, H₁-Antagonist.

ATC-Code: R06AX12

Wirkmechanismus

Antagonistische Wirkung auf H₁-Rezeptoren.

Terfenadin unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus; die Wirkung wird durch den aktiven Metaboliten Carboxy-Terfenadin erzielt. Das Präparat zeigt spezifische antagonistische Wirkung auf H₁-Rezeptoren und beeinflusst Histamin-induzierte Hautquaddeln mit einem Wirkungsmaximum nach 4 Stunden. Im klinisch relevanten Dosisbereich verursacht es weder anticholinerge, adrenerge oder serotonerge noch sedierende Effekte.

Bei *In-vitro*-Experimenten zeigte Terfenadin, aber nicht sein aktiver Metabolit, bereits bei Konzentrationen, die schon bei mäßiger Überdosierung, bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Leberfunktion oder bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren im menschlichen Plasma erreicht werden, eine starke Hemmwirkung auf bestimmte Kaliumkanäle am Herzen. Dieser Effekt kann die Verlängerung der kardialen Repolarisation erklären, die sich bei erhöhten Spiegel von nicht metabolisiertem Terfenadin als QT-Verlängerung zeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Terfenadin wird rasch resorbiert und unterliegt nach oraler Gabe einer fast vollständigen *First-Pass*-Biotransformation in zwei Metabolite, die durch das Enzym CYP 3A4 gebildet werden. Der Carboxy-Terfenadin-Metabolit (Fexofenadin) ist aktiv, der andere (N-dealkyliertes Terfenadin) ist inaktiv: Als Folge dieser ausgeprägten *First-Pass*-Biotransformation gelangen weniger als 1% nicht metabolisiertes Terfenadin in den systemischen Kreislauf. Die Elimination von Carboxy-Terfenadin erfolgt mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 20 Stunden. Bei Einmalgabe von bis zu 180 mg Terfenadin ist die Plasmakinetik des aktiven Metaboliten dosislinear.

Bei therapeutischen Dosen (2-mal täglich 60 mg) werden im *Steady State* mittlere Plasma-Spitzenkonzentrationen von 1,7 ng/ml für Terfenadin und 340 ng/ml für Carboxy-Terfenadin gemessen. Von letzterem werden ein Drittel über den Urin und zwei Drittel fäkal ausgeschieden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion können erhöhte Plasmaspiegel von Terfenadin und erniedrigte Konzentrationen von Carboxy-Terfenadin gefunden werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Eine normale altersabhängige Einschränkung der Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung für Terfenadin. Jedoch ist eine Dosisreduktion um 50% ratsam bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Hunden lösten hohe Dosen einige zentralnervöse Symptome wie Ataxie, Zittern, Versteifung und Schwäche aus. Niedrigere Dosen wurden ohne Nebenwirkungen vertragen.

Terfenadin hat keine spezifischen mutagenen Wirkungen und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen zeigten kein karzinogenes Potenzial. Studien an Ratten und Kaninchen zeigten kein teratogenes Potenzial.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

37717.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25. September 1996/16. Juni 2003

10. Stand der Information

August 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin