



# Astemizol y Terfenadina. Advertencias sobre su uso.

## Introducción

*Hace ya varios años que el uso de los antagonistas de los receptores histamínicos 1, terfenadina y astemizol se ha asociado, aunque con baja frecuencia, con la aparición de alteraciones de la conducción cardíaca que van desde cambios en la repolarización evidenciados en el ECG por prolongación del intervalo QT hasta una arritmia ventricular denominada «torsades de pointes» y aún fibrilación ventricular. Estos efectos se deben al bloqueo de los canales de potasio. Generalmente aparecen cuando existen alteraciones preexistentes de la conducción cardíaca, alteraciones electrolíticas (hipokalemia) y/o cuando las concentraciones plasmáticas de estos antagonistas son elevadas.*

*Esta última eventualidad puede ser consecuencia del uso conjunto de drogas que inhiben su metabolismo hepático y/o del uso de dosis elevadas (por encima de las dosis máximas recomendadas) <sup>1,2</sup>.*

## Situación en el mundo

En el año 1992 los laboratorios fabricantes de ambos medicamentos en EEUU, enviaron una carta a los médicos y otros profesionales de la salud, informándoles del peligro de estos efectos indeseables, respondiendo a una petición de la Food and Drug Administration (FDA)<sup>3</sup>.

En el mismo año, el laboratorio fabricante de terfenadina en Inglaterra informó a los médicos de los riesgos del uso concomitante con inhibidores de su metabolismo. Todos los productos que contenían 120 mg de terfenadina se retiraron del mercado por decisión de la Comisión for Proprietary Medicinal Products (CPMP) por tener mayor riesgo de producir sobredosis <sup>4,5</sup>.

Los productos con dosis más bajas debieron modificar el rótulo, para expresar restricciones en relación con la edad y peso y para enfatizar las contraindicaciones.

La terfenadina ha sido asociada con reacciones adversas serias y fatales cuando existe una disminución del metabolismo de la droga por enfermedad o por interacciones con otras drogas que influyen sobre las enzimas que la metabolizan<sup>6</sup>. En enero de 1997 EEUU retiró la terfenadina del mercado.

En 1998 se ampliaron las precauciones con respecto al astemizol<sup>7</sup>. A las advertencias sobre las interacciones y el uso de mayores dosis que las recomendadas se suma la advertencia sobre reacciones anafilácticas poco frecuentes pero potencialmente mortales. Está contraindicado en pa-

cientes con insuficiencia hepática grave y cuando se administra con antibióticos como claritromicina, toleandomicina, eritromicina; antimicóticos como ketoconazol, itraconazol, miconazol; y otros medicamentos como quinina y mibefradil. También se recomendó no administrarlo con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS) como: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina o trazodona; con inhibidores de la proteasa del HIV como ritonavir, indinavir, saquinavir o nefinavir; y con otros medicamentos como el antiasmático zileutón.

Se ha advertido que el jugo de pomelo inhibe el metabolismo del astemizol<sup>7</sup>.

Finalmente, el 18 de Junio de 1999, Janssen a través de una carta dirigida a los profesionales, anunció que suspendía la comercialización del astemizol en los Estados Unidos, en vista del cociente riesgo-beneficio general del fármaco y de la existencia de numerosas alternativas dentro del grupo de los antihistamínicos<sup>8</sup>.

## Situación en nuestro país

En 1997 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) a través de su Disposición 1535/97<sup>9</sup> ha establecido según el Art. 4 Anexo II que las Especialidades Medicinales conteniendo terfenadina o astemizol deben incluir las siguientes advertencias recuadradas en los prospectos (luego de la composición cuantitativa):



### Advertencias

#### *Prolongación del Intervalo QT del ECG/ Arritmias Ventriculares.*

Se ha observado la aparición de «torsades de pointes» y otras arritmias ventriculares, paro cardíaco y muerte en pacientes que habían ingerido terfenadina o astemizol en sobredosis en diferentes situaciones.

Por lo tanto:

- A- Se advierte no exceder las dosis indicadas por el médico (hasta 120 mg/día en caso de terfenadina, 10 mg/día en caso de astemizol)
- B- La terfenadina o el astemizol (según corresponda) se contraindica en:
  1. Pacientes con prolongación preexistente de intervalo QT.
  2. Pacientes con alteraciones severas de función hepática.
  3. Pacientes que se encuentren recibiendo concomitantemente drogas que inhiben el metabolismo hepático de la droga (colocar terfenadina o astemizol según el producto) como por ejemplo: eritromicina, claritromicina, toleandromicina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, etc.
  4. Pacientes que se encuentren recibiendo otras drogas que potencialmente puedan inducir arritmias cardíacas, incluyendo antiarrítmicos, antidepresivos, neurolepticos, carbamazepina y cualquier droga capaz de inducir alteraciones hidroelectrolíticas tales como agonistas beta adrenérgicos, mineralocorticoides, diuréticos, laxantes, etc.
  5. Pacientes que presenten o en quienes se presuma hipokalemia, aún de origen farmacológico como las ya mencionadas o por condiciones patológicas (intensos vómitos y/o diarrea)

Los productos comerciales que incluyen estos fármacos y están en venta en nuestro país son<sup>10,11</sup>:

## ASTEMIZOL

### ALERMIZOL - (SINTYAL)

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg, excipientes, cs. Cada 100 ml de suspensión contiene: astemizol 100 mg, excipientes, cs. **Presentaciones:** Env. con 10 y 30 comp. Susp. con 60 ml.

### ASTEMIZOL AR - (FABRA)

**Composición:** Astemizol 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 30 comp.

### ASTEMIZOL CETUS - (CETUS)

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 comp.

### ASTEZOL - (CASSARA)

**Composición:** Astemizol 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 comp.

### BIO CABAL - (DALLAS)

**Composición:** Dexametasona 0,25 mg, astemizol 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 y 20 comp.

### DALLAMIZOL-D - (DALLAS)

**Composición:** Cada comprimido contiene: sulfato de pseudoefedrina 120 mg, astemizol 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 y 20 comp.

### DEXAPROF D - (ELVETIUM)

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg, dexametasona 2 mg, excipientes cs. Cada 100 ml de gotas contiene: astemizol 200 mg, dexametasona 30 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 y 30 comp. Env. con 30 ml.

### DOMA GRIP N.F. - (DALLAS)

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 5 mg, paracetamol 200 mg, clorhidrato de fenilefrina 10 mg, éter gliceril guayacólico 100 mg, excipientes csp 500 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 comp.

### FACTOR ANTIGRIPAL ILAB - (INMUNOLAB)

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 5 mg, clorhidrato de fenilefrina 5 mg, paracetamol (acetaminofeno) 500 mg. Excipientes cs. **Presentaciones:** Env. con 10 y 20 comp. Polvo p/rec. con 60 y 100 ml.

### FORTETRYL - (FORTBENTON)

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg. Cada 100 ml de suspensión contiene: astemizol 200 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. Susp. con 30 ml.

### GENTIABRON - (BRISTOL-M.S.)

**Composición:** Cada comprimido contiene: clorhidrato de ambroxol 25 mg, clorhidrato de clofedianol 25 mg, sulfato de isoefedrina 30 mg, astemizol 2,5 mg. Jarabe para adultos: cada 100 ml contiene: clorhidrato de ambroxol 300 mg, clorhidrato de clofedianol 300 mg, sulfato de isoefedrina 300 mg, astemizol 25 mg. Jarabe pediátrico: cada 100 ml contiene: clorhidrato de ambroxol 150 mg, clorhidrato de clofedianol 150 mg, sulfato de isoefedrina 150 mg, astemizol 7,5 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. recubiertos. Env. jbe. adultos con 120 ml. Env. jbe. pediátrico con 120 ml.

### METODIK - (LABINCA)

**Composición:** Cada comprimido ranurado contiene: astemizol 10 mg. Cada 100 ml de solución bebible contiene: astemizol 200 mg, excipientes cs. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. ranur. Env. con 30 ml de susp.

**MUCOPREDNIBRON - (SINTYAL)**

**Composición:** Comprimidos. Cada comprimido recubierto contiene: clorhidrato de ambroxol 40 mg, astemizol 5 mg, citrato de butetamato 120 mg, clorhidrato de fenilefrina 30 mg, excipientes cs. Jarabe. Cada 100 ml contiene: clorhidrato de ambroxol 400 mg, astemizol 50 mg, citrato de butetamato 1200 mg, clorhidrato de fenilefrina 130 mg, excipientes cs. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. rec. Env. con 200 ml de jarabe.

**MUDANTIL - (GEMINIS)**

**Composición:** Astemizol 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 y 30 comp.

**NOVO-NASTIZOL - (BAGO)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg, sulfato de pseudoefedrina 120 mg. **Presentaciones:** Env. con 8 y 16 comp.

**PARACETAMOL-GRIP - (RAFFO)**

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene: astemizol 2,5 mg; clorhidrato de bromhexina 8 mg; paracetamol 500 mg; sulfato de pseudoefedrina 60 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. recub.

**PREDUAL - (BRISTOL-M.S.)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: paracetamol 500 mg, clofedanol 25 mg, sulfato de isoefedrina 60 mg, astemizol 2,5 mg. Cada 100 ml de jarabe contiene: paracetamol 2500 mg, clofedanol 150 mg, isoefedrina 600 mg, astemizol 15 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. Env. jarabe fco. con 90 ml.

**PREDUAL DESCONGESTIVO - (BRISTOL-M.S.)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: isoefedrina 120 mg, astemizol 10 mg. **Pediatría:** Cada 100 ml de jarabe contiene: sulfato de isoefedrina 600 mg, maleato de clorfeniramina 40 mg. Cada 100 ml de gotas bebibles contiene: sulfato de isoefedrina 3 g, maleato de clorfeniramina 0,1 g. **Presentaciones:** Env. con 10 comprimidos. **Pediatría:** Env. con 150 ml de jarabe. Env. con 15 ml de gotas bebibles.

**QURA - (MICRO BERNABO)**

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene: astemizol 2,5 mg, clorhidrato de bromhexina 8 mg, sulfato de pseudoefedrina 60 mg, paracetamol 500 mg. Cada 100 ml de jarabe contiene: astemizol 25 mg, clorhidrato de bromhexina 80 mg, sulfato de pseudoefedrina 600 mg, paracetamol 2,5 g. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. rec. Env. con 150 ml de jarabe, con tapa dosificadora.

**REFRIANEX - (MONTPELLIER)**

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene: sulfato de D-isoefedrina 60 mg, astemizol 2,5 mg, clorhidrato de bromhexina 8 mg, paracetamol 500 mg, excipientes cs. Cada 100 ml de jarabe contiene: sulfato de D-isoefedrina 600 mg, astemizol 25 mg, clorhidrato de bromhexina 80 mg, paracetamol 2.500 mg, excipientes cs. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. Env. con 150 ml de jarabe.

**SEDADERM - (BAJER)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 5 mg, clorazepato dipotásico 2,5 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. ranurados.

**SINTIARIN - (SINTYAL)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 5 mg, clorhidrato de fenilefrina 10 mg, paracetamol 325 mg, excipientes cs. **Gotas:** Cada 100 ml contiene: clorhidrato de oximetazolina 50 mg, astemizol 1.000 mg, cetrimida 30 mg, excipientes cs. **Presentaciones:** Env. con 10 comp. **Gotas:** Fco. gotero con 15 ml.

**SYSTRASONE - (CELTIA)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg, excipientes cs. **Presentaciones:** Env. con 30 comp.

**VAGRAN - (FINADIET)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg. Cada 100 ml de suspensión contiene: astemizol 200 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 y 30 comp. Env. con 30 ml de susp.

**VAGRAN DESCONGESTIVO - (FINADIET)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: astemizol 10 mg, sulfato de pseudoefedrina 120 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 comp.

**WILPAN C - (MICRO BERNABO)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: clorhidrato de fenilefrina (en complejo con resina de intercambio iónico) 6,50 mg, citrato de carbetapentano 10,00 mg, astemizol 300 mg, vitamina C (recubierta) 50,00 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 comp.

**TERFENADINA****CORTALER NOVO - (PHOENIX)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: dexametasona 1 mg, terfenadina 120 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 comp.

**CORTISTAMIN N.F. - (BAGO)**

**Composición:** Comprimidos, cada comprimido contiene: betametasona 0,6 mg, terfenadina 60 mg. **Suspensión,** cada 100 ml contiene: betametasona 6 mg, terfenadina 600 mg. **Presentaciones:** Env. con 15 y 30 comp. **Susp.** con 100 ml.

**MOLNIACORT - (SKIN)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: terfenadina 60 mg, dexametasona 0,5 mg. Cada comprimido AP contiene: terfenadina 120 mg, dexametasona 1mg. Cada 100 ml de jarabe contiene: terfenadina 600 mg, dexametasona 5 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 comp. Env. con 10 comp. AP. Env. con 120 ml de jbe.

**SINLERGIA - (SANITAS)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: terfenadina 60 mg, clorhidrato de pseudoefedrina 60 mg. Cada 100 ml de suspensión contiene: terfenadina 600 mg, clorhidrato de pseudoefedrina 600 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 y 20 comp. Fco. con 100 ml de susp.

**TELDANE - (H.M.R.)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: terfenadina 60 mg y 120 mg. Cada 5 ml de jarabe contiene: terfenadina 30 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. de 60 mg. Env. con 20 comp. de 120 mg. Jarabe: fco. con 100 ml.

**TELDANE D - (H.M.R.)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: terfenadina 60 mg, clorhidrato de pseudoefedrina 120 mg. **Presentaciones:** Env. con 10 y 12 comp.

**TERFEMAX - (TEMIS LOSTALO)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: terfenadina 60 mg. Cada 100 ml de suspensión contiene: terfenadina 600 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. de 60mg. Env. con 100ml de suspensión.

**TERFENADINA DG - (PHOENIX)**

**Composición:** Cada comprimido contiene: terfenadina 60 mg, clorhidrato de D-seudoeferina 60 mg. Cada 100 ml de suspensión contiene: terfenadina 600 mg, clorhidrato de D-seudoeferina

600 mg. **Presentaciones:** Env. con 8 y 16 comp. Fco. con 120 ml de susp.

**TERFENADINA PHOENIX - (PHOENIX)**

**Composición:** Cada comprimido AS contiene: terfenadina 120 mg en una preparación de liberación prolongada. Cada 5 ml de suspensión contiene: terfenadina 30 mg. **Presentaciones:** ASenv. con 20 comp. de lib. prolongada. Env. con 120 ml de suspensión.

**VIXIDONE T - (CASSARA)**

**Composición:** Dexametasona 0,5 mg, terfenadina 60 mg, almidón de maíz 60 mg, lactosa 150 mg, povidona 7,5 mg, celulosa microcristalina 50 mg, estearato de magnesio 2 mg. **Presentaciones:** Env. con 16 comp.

Martín Cañás

**Bibliografía**

- 1- Ahmad SR. Lancet 1992;340:542
- 2- Información Farmacológica. Rev Panam Salud Publica.1998;3:271
- 3- Información Farmacológica. Rev Panam Salud Publica.1998;4:273
- 4- The Pharmaceutical Journal 1998; 261:658
- 5- CSM (Committee on Safety of Medicines) UK. Current Problems 1992; 35:1-2
- 6- WHO Drug Information 1997; 11:17,67-68
- 7- Información Farmacológica. Rev Panam Salud Publica. 1999; 5:47
- 8- E-Drug digest, volumen 99 n° 119
- 9- Anmat Disposición 1535/97
- 10- Agenda Farmacéutica Kairos Marzo 1999
- 11- PR vademecum. edición1998

Por **Disposición 4326/2003 y Disposición 4327/2003 de la ANMAT**, del 19 de agosto de 2003, se prohíbe la elaboración, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contengan como principio activo TERFENADINA como monodroga o asociada y ASTEMIZOL como monodroga o asociada, respectivamente, por los eventos adversos (arritmias ventriculares) que provocan dichas drogas y considerando que poseen una relación riesgo/beneficio desfavorable y que en el mercado se encuentran disponibles drogas más seguras y eficaces con las mismas indicaciones terapéuticas

### **Listado actualizado de productos agosto 2003 Productos que contienen astemizol**

Alermizol 10 mg Comp.X 10 Pfizer  
Alermizol 10 mg Comp.X 30 Pfizer  
Alermizol Susp.Oral X 60 ml Pfizer  
Astemizol Ar Comp.X 30 Fabra  
Astemizol Cetus Comp.X 10 Cetus  
Astemizol Lafedar 10 mg Comp.X 10 Lafedar  
Astemizol Lafedar 10 mg Comp.X 20 Lafedar  
Astemizol Lafedar 2% Susp.Oral X 30 ml Lafedar  
Astemizol Lafedar 2% Susp.Oral X 60 ml Lafedar  
Astezol Comp.X 20 Icn Arg.  
Bio Cabal Comp.X 10 Dallas  
Bio Cabal Comp.X 20 Dallas  
Bronco Biotaer Ad.Jbe.X 120 ml Columbia-Dis  
Bronco Biotaer Comp.X 20 Columbia-Dis  
Bronco Biotaer Ped.Jbe.X 120 ml Columbia-Dis  
Cezane 10 mg Comp.X 20 Hexa-Medinov  
Cor-Tagrip Comp.X 20 Benitol  
Dallamizol D Comp.X 10 Dallas  
Dallamizol D Comp.X 20 Dallas  
Dexaprof D Comp.X 10 Ivax Arg.  
Dexaprof D Comp.X 30 Ivax Arg.  
Dexaprof D Gts.X 30 ml Ivax Arg.  
Doma Grip NF Comp.X 10 Dallas

Factor Antigripal Ilab Comp.X 10 Inmunolab  
Factor Antigripal Ilab Comp.X 20 Inmunolab  
Fusovel Comp.X 20 Casasco  
Fusovel Plus Comp.X 20 Casasco  
Fusovel Plus Jbe.X 90 ml Casasco  
Gentiabron Ad.Jbe.X 120 ml Bristol  
Gentiabron Ped.Jbe.X 120 ml Bristol  
Ideogrip Af Comp.X 10 BioquiMico A  
Muco Cortos Jbe.X 200 ml Raffo  
Mudantil Comp.Ran.X 10 G'minis Farm  
Mudantil Comp.Ran.X 30 G'minis Farm  
Novonastizol Comp.X 20 Bago  
Paracetamol Grip Raffo Comp.Rec.X 20 Raffo  
Predual Comp.X 20 Bristol  
Predual Descongestivo Comp.X 10 Bristol  
Predual Jbe.X 90 ml Bristol  
Qura Comp.X 20 Microsules B  
Qura Susp.X 150 ml Microsules B  
Vagran Comp.X 10 Finadiet  
Vagran Comp.X 30 Finadiet  
Vagran Descongestivo Comp.X 10 Finadiet  
Vagran Susp.X 30 ml Finadiet  
Wilpan C Comp.X 10 Microsules B

### **Productos que contienen Terfenadina**

Cortaler Novo Comp.X 10 Phoenix  
Cortistamin N.F. Comp.X 20 Bago  
Cortistamin N.F. Susp.X 150 ml Bago  
Mebutona Comp.X 20 Northia  
Mebutona Jbe.X 100 ml Northia  
Sinlergia Comp.X 10 Sanitas  
Sinlergia Comp.X 20 Sanitas  
Sinlergia Susp.X 100 ml Sanitas  
Terfemax 60 mg Comp.X 20 Temis-Lostal

Terfemax 60 mg Comp.X 40 Temis-Lostal  
Terfemax Susp.X 100 ml Temis-Lostal  
Terfenadina DG Comp.X 16 Phoenix  
Terfenadina DG Comp.X 8 Phoenix  
Terfenadina DG Susp.X 120 ml Phoenix  
Terfenadina Phoenix As Comp.Lib.Prol.X 20 Phoenix  
Terfenadina Phoenix Susp.X 120 ml Phoenix  
Vixidone T Comp.X 16 ICN Arg.