

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rino-Ebastel 10 mg/120 mg cápsulas duras de liberación modificada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 10 mg de ebastina y 120 mg de pseudoefedrina hidrocloreto.

**Excipiente con efecto conocido:** cada cápsula dura de liberación modificada contiene 98,13 mg de sacarosa y 0,00016 mg de ácido benzoico (E-210) (contenido en la emulsión de simeticona).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada

Cápsulas duras de liberación modificada de color rojo con el texto EBA PSE impreso en color blanco, que contienen en su interior microgránulos (pellets) de ebastina, de liberación inmediata, y microgránulos (pellets) de pseudoefedrina hidrocloreto, de liberación prolongada.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rino-Ebastel está indicado para el alivio de los síntomas nasales y oculares asociados a la rinitis alérgica estacional, cuando se acompañan de congestión nasal, para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Niños menores de 12 años: Rino-Ebastel está contraindicado en niños menores de 12 años (ver sección 4.3).

Adolescentes (entre 12-17 años): 1 cápsula una vez al día.

Adultos: 1 cápsula una vez al día. En casos graves, puede administrarse 1 cápsula cada 12 horas.

Poblaciones especiales: en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa o con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que en estos pacientes no debe superarse esta dosis.

La duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible y no debe exceder de 7 días. El tratamiento no deberá continuar una vez desaparecidos los síntomas.

##### Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda la ingesta de la cápsula entera, sin abrirla o modificar su integridad (masticada), dada la especial disposición de los principios activos (pellets) en el seno de la forma farmacéutica final (cápsula).

La toma concomitante de este medicamento con comidas o bebidas no afecta a la eficacia del mismo.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipertensión grave o hipertensión no controlada.

Enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave.

Debido al contenido en pseudoefedrina, también está contraindicado en pacientes que están en tratamiento con inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO) o durante las 2 semanas posteriores a la interrupción de dicho tratamiento, y en pacientes con:

Glaucoma de ángulo cerrado

Retención urinaria

Enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad isquémica cardíaca, taquiarritmia e hipertensión arterial grave

Hipertiroidismo

Historia de hemorragia cerebral o con factores de riesgo que puedan aumentar el riesgo de hemorragia cerebral. Esto se debe a la actividad alfa mimética de pseudoefedrina, en asociación con otros vasoconstrictores tales como bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina, ergotamina, dihidroergotamina o cualquier otro descongestionante utilizado como descongestionante nasal, bien por vía oral o por vía nasal (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, oximetazolina, nafazolina...).

Este medicamento no se debe utilizar durante el primer trimestre del embarazo ni en el periodo de lactancia (ver sección 4.6)

No debe ser administrado a niños menores de 12 años.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe administrar con otros medicamentos que contengan descongestivos nasales.

Los pacientes con obstrucción gastrointestinal no deben utilizar las formas orales de liberación prolongada sin consultar al médico.

Se debe evaluar la relación beneficio/ riesgo de la administración de Rino-Ebastel en pacientes con glaucoma, hipertensión, pacientes con enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal hipertrofia prostática y pacientes mayores de 60 años.

Los mayores de 60 años pueden ser especialmente sensibles a los efectos adversos de las aminas simpaticomiméticas. La sobredosis que se puede producir de dichas aminas simpaticomiméticas en pacientes mayores de 60 años, puede causar alucinaciones, depresión del SNC, convulsiones y desenlace fatal. Los medicamentos de formas farmacéuticas de liberación prolongada no deben administrarse a esta población hasta que no se haya establecido su seguridad por administración de formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR).

Se han notificado casos de SEPR y SVCR asociados con el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina (ver sección 4.8). El riesgo aumenta en pacientes con hipertensión grave o no controlada, o con una enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave (ver sección 4.3).

Se debe suspender el tratamiento con pseudoefedrina y buscar asistencia médica inmediata si se presentan los siguientes síntomas: cefalea intensa y repentina o cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, crisis convulsivas y/o trastornos visuales. La mayoría de los casos notificados de SEPR y SVCR se resolvieron tras suspender el tratamiento y con la administración de un tratamiento adecuado.

Se recomienda suspender el tratamiento al menos 24 horas antes de una intervención quirúrgica. Debido al contenido en ebastina de Rino-Ebastel también debe evaluarse su administración en pacientes con riesgo cardíaco conocido tales como pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, tratamiento concomitante con fármacos que incrementen el intervalo QT o que inhiban el enzima CYP3A4, tales como antifúngicos azólicos como ketoconazol e itraconazol y antibióticos macrólidos como eritromicina (ver sección 4.5).

Pueden producirse interacciones farmacocinéticas al administrar ebastina con rifampicina (ver sección 4.5).

Debe evaluarse la relación beneficio/riesgo en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 4.2).

Se pueden producir reacciones cutáneas graves como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con medicamentos que contengan pseudoefedrina. Esta erupción pustular aguda se puede producir durante los 2 primeros días de tratamiento, con fiebre, numerosas pústulas pequeñas, en su mayoría no foliculares, y que se originan como un eritema edematoso generalizado localizado, principalmente, en los pliegues de la piel, tronco y extremidades superiores. Los pacientes se deben vigilar cuidadosamente. Si se observan signos y síntomas como pirexia, eritema o muchas pústulas pequeñas, la administración de Rino-Ebastel se debe interrumpir y si es necesario se deben tomar las medidas adecuadas.

#### Colitis Isquémica

Se han notificado algunos casos de colitis isquémica con la toma de pseudoefedrina. Si aparece de dolor abdominal repentino, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica, se debe suspender la toma de pseudoefedrina y consultar al médico.

#### Neuropatía óptica isquémica

Se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica con la pseudoefedrina. La pseudoefedrina debe suspenderse si se produce una pérdida repentina de la visión o una disminución de la agudeza visual, como escotoma.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,00016 mg de ácido benzoico (contenido en la emulsión de simeticona) en cada cápsula.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Puede potenciar los efectos de otros antihistamínicos.

Se ha estudiado la interacción de ebastina en combinación con ketoconazol o eritromicina (ambos compuestos producen un incremento del intervalo QTc). Con ambas combinaciones se ha observado una

interacción farmacocinética y farmacodinámica, dando lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de ebastina y, en menor medida, de carebastina, sin consecuencias farmacodinámicas clínicamente significativas. El incremento de QTc sólo fue aproximadamente 10 mseg superior al observado con ketoconazol o eritromicina solos. No obstante, se recomienda administrar Rino-Ebastel con precaución a aquellos pacientes que realicen tratamiento concomitante con antifúngicos azólicos, tales como ketoconazol o itraconazol y antibióticos macrólidos como eritromicina.

La pseudoefedrina, como agente simpaticomimético, puede provocar hipertensión arterial grave si se administra junto con IMAO, por lo que el uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).

Asimismo, puede interactuar con:

- Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico, citratos): pueden inhibir la excreción renal de la pseudoefedrina con posible prolongación de su acción y toxicidad.
- Alcaloides de la rauwolfia: posible inhibición de la acción de la pseudoefedrina y reducción del efecto antihipertensivo de los alcaloides.
- Anestésicos por inhalación: posible aumento del riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca.
- Antihipertensivos o diuréticos usados como antihipertensivos: con algunos como los betabloqueantes, metildopa, reserpina y guanetidina puede haber una disminución de sus efectos antihipertensivos; se recomienda monitorización del paciente.
- Bloqueantes beta-adrenérgicos: probable inhibición de sus efectos y riesgo de hipertensión, bradicardia y bloqueo cardíaco, por lo que se requiere monitorización cardíaca y de la tensión arterial.
- Estimulantes del SNC (anfetaminas, xantinas): probable estimulación aditiva del SNC que puede ser excesiva y causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio o posiblemente convulsiones o arritmias cardíacas; se recomienda observación clínica del paciente.
- Glucósidos digitálicos: posible aumento de riesgo de arritmias cardíacas.
- Hormonas tiroideas: posible aumento de los efectos tanto de las hormonas tiroideas como de la pseudoefedrina.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): se debe evitar la administración conjunta de este medicamento e incluso en los 15 días posteriores a la finalización del tratamiento con IMAO (antidepresivos como tranilcipromina, moclobemida, para la enfermedad de Parkinson como selegilina, anticancerosos como procarbazona, o antiinfecciosos como linezolidina) ya que debido al aumento de la liberación de catecolaminas pueden prolongar e intensificar los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos de la pseudoefedrina, pudiendo producir hipertensión grave, hiperpirexia y dolor de cabeza.
- Levodopa: posible incremento de la posibilidad de arritmias cardíacas.
- Nitratos: posible reducción de los efectos antianginosos de los nitratos.
- Otros simpaticomiméticos: posible producción de efectos aditivos, como aumento de la estimulación del SNC, efectos cardiovasculares e incremento de toxicidad de la pseudoefedrina.
- Cocaína: además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

La administración de ebastina con alimentos no modifica sus efectos clínicos.

El tratamiento con antihistamínicos puede interferir con los resultados de las pruebas alérgicas cutáneas. Debido al contenido en ebastina, se aconseja no realizar estas pruebas hasta transcurridos 5-7 días desde la interrupción del tratamiento.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Se dispone de datos limitados relativos al uso de ebastina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad de la reproducción.

Pseudoefedrina: Por su mecanismo de acción similar a efedrina puede causar constricción de los vasos uterinos e hipoxia fetal. Además, en un estudio caso-control se detectó un riesgo aumentado de gastroschisis (una malformación congénita del aparato digestivo). Por tanto, la pseudoefedrina no debería utilizarse indiscriminadamente durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Rino-Ebastel está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante todo el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si la ebastina se excreta en la leche humana. El alto grado de unión a proteínas (> 97%) de la ebastina y su metabolito principal, carebastina, sugiere que no se produce excreción en la leche materna.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ebastina durante la lactancia.

Pseudoefedrina se excreta por la leche materna. Con el uso de pseudoefedrina se ha descrito una disminución de la producción de leche en mujeres en período de lactancia.

Por tanto, Rino-Ebastel está contraindicado en mujeres en período de lactancia.

#### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad con ebastina en humanos.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La función psicomotora en humanos se ha investigado exhaustivamente y no se ha observado ningún efecto. A las dosis terapéuticas recomendadas ebastina no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, en individuos sensibles que reaccionan de forma inusual a la ebastina, se recomienda conocer las reacciones individuales antes de que el paciente conduzca o realice actividades complejas: puede aparecer somnolencia o mareo (ver sección 4.8).

Pseudoefedrina: Aunque no son de esperar efectos en este sentido, en caso de que aparezcan vértigos o mareos, deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas peligrosas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

En un análisis conjunto de ensayos clínicos controlados con placebo realizados en 5.708 pacientes tratados con ebastina, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron boca seca y somnolencia. Además ebastina-pseudoefedrina ha sido evaluada en 550 pacientes en estudios clínicos.

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en niños (n= 460) fueron similares a las observadas en adultos.

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>SOC</b>	<b>Muy frecuentes</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecuentes</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Raras</b> ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	<b>Muy raras</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos del sistema			Reacciones de hipersensibilidad (como		

SOC	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida
inmunológico			anafilaxis y angioedema)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	Ansiedad, agitación, temblor	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Somnolencia	Mareo, hipoestesia, disgeusia	Excitabilidad	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, taquicardia	Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales		Boca seca	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis, colestasis, pruebas analíticas de función hepática anómalas (aumento de transaminasas, gamma-GT, fosfatasa alcalina y bilirrubina)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria, erupción cutánea, dermatitis		
Trastornos renales y urinarios				Retención urinaria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema, astenia		
Exploraciones complementarias					Aumento de peso

Para pseudoefedrina se han descrito las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Con mayor frecuencia	Con menor frecuencia	En raras ocasiones	Frecuencia no conocida
---	----------------------	----------------------	--------------------	------------------------

<b>Clasificación de órganos sistema MedDRA</b>	<b>Con mayor frecuencia</b>	<b>Con menor frecuencia</b>	<b>En raras ocasiones</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones (más frecuentes a dosis altas), pesadillas, chillidos y confusión en niños Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas de excitación del SNC: nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño, ansiedad, temblor muscular	Hiperactividad, hiperexcitabilidad, mareo y vértigo, dolor de cabeza, ataxia, temblor, somnolencia	Con mayor frecuencia a dosis altas: convulsiones	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (ver sección 4.4) Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) (ver sección 4.4)
Trastornos oculares		Dilatación de las pupilas		Neuropatía óptica isquémica
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones	Arritmias y bradicardia. Infarto de miocardio (muy raro)	
Trastornos vasculares		Hipertensión (principalmente en pacientes hipertensos)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea o dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Distorsión del gusto	Náuseas, vómitos, colitis isquémica con sangre en heces. Estreñimiento y molestias gastrointestinales	Diarrea	Colitis isquémica
Trastornos de la		Erupciones		Reacciones cutáneas

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Con mayor frecuencia	Con menor frecuencia	En raras ocasiones	Frecuencia no conocida
piel y del tejido subcutáneo		eritematosas endurecidas pruriginosas, dermatitis		graves, incluyendo pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos renales y urinarios		Dificultad o dolor en la micción		
Trastornos generales		Aumento de la sudoración, palidez inusual, debilidad		

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

En estudios realizados a dosis elevadas no se observaron signos o síntomas clínicamente significativos a dosis de hasta 100 mg administradas una vez al día.

No existe un antídoto específico para la ebastina. Debe realizarse un lavado gástrico, una monitorización de las constantes vitales, incluido un ECG, e instaurar un tratamiento sintomático.

La sobredosis de pseudoefedrina produce síntomas relacionados con la estimulación del sistema nervioso central y cardiovascular. Como otros agentes simpaticomiméticos, los síntomas de sobredosificación incluyen: respiración rápida, excitación, nerviosismo, irritabilidad, inquietud, temblores, convulsiones, palpitaciones, hipertensión, arritmias y dificultad en la micción. En casos graves puede aparecer hipopotasemia, psicosis, convulsiones, coma y crisis hipertensivas.

Los eméticos y el lavado gástrico deben iniciarse dentro de las 4 horas siguientes a la sobredosis para que sean efectivos. El carbón adsorbente solo es útil si se administra durante la primera hora. Sin embargo si se ha ingerido una preparación de liberación prolongada, habrá más tiempo para obtener beneficio de estas medidas.

En la intoxicación por pseudoefedrina la diuresis forzada aumentará la eliminación de la misma, siempre y cuando la función renal sea adecuada. No obstante, en los casos de sobredosis grave no se recomienda la diuresis. Monitorizar la función cardíaca y cuantificar los electrolitos del suero. Si existen signos de toxicidad cardíaca puede estar indicado el uso de propranolol por vía IV. La hipopotasemia se puede tratar con una infusión lenta de una solución diluida de cloruro de potasio, monitorizando la concentración sérica de potasio durante la administración y durante varias horas después. En caso de producirse delirio y convulsiones administrar diazepam por vía IV.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Descongestivos nasales para uso sistémico, pseudoefedrina, combinaciones.  
Código ATC: R01BA52.

La actividad farmacodinámica de Rino-Ebastel está obviamente relacionada con las actividades de sus dos componentes, ebastina y pseudoefedrina.

#### Mecanismo de acción

Ebastina produce una inhibición rápida y prolongada de los efectos inducidos por histamina, y muestra una fuerte afinidad para la unión a los receptores H<sub>1</sub>.

Después de la administración oral ni ebastina ni sus metabolitos atraviesan la barrera hematoencefálica. Esta característica concuerda con el bajo perfil de sedación observado en los resultados de los experimentos en los que se estudiaron los efectos de ebastina sobre el sistema nervioso central.

Los datos *in vitro* e *in vivo* demuestran que ebastina es un antagonista potente, de efecto prolongado y altamente selectivo de los receptores H<sub>1</sub> de histamina, libre de efectos adversos sobre el SNC y de efectos anticolinérgicos.

Por su parte, la pseudoefedrina es un compuesto simpaticomimético, actuando especialmente sobre los receptores tipo alfa mediante la liberación de los mediadores adrenérgicos de las terminales nerviosas postgangliónicas simpáticas.

#### Efectos farmacodinámicos

Los estudios realizados sobre pápulas inducidas por histamina han demostrado un efecto antihistamínico clínicamente y estadísticamente significativo, iniciándose al cabo de 1 hora y prolongándose durante más de 48 horas. Después de la interrupción de la administración en un tratamiento durante 5 días con ebastina, el efecto antihistamínico se mantuvo aparente durante más de 72 horas. Esta actividad fue paralela a los niveles plasmáticos del principal metabolito ácido activo, carebastina.

Tras administración reiterada, la inhibición de los receptores periféricos se mantuvo a un nivel constante, sin que se produjera taquifilaxis. Estos resultados sugieren que ebastina a una dosis de al menos 10 mg produce una inhibición rápida, intensa y duradera de los receptores periféricos de la histamina H<sub>1</sub>, consecuente con una única administración diaria.

La sedación fue estudiada mediante pruebas electroencefalográficas, de función cognitiva, coordinación visual-motora, así como estimaciones subjetivas. A la dosis recomendada no se observó ningún aumento significativo de la sedación. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en ensayos clínicos a doble-ciego: la incidencia de la sedación es comparable entre placebo y ebastina.

Los efectos cardíacos de ebastina han sido investigados en estudios clínicos. No se han observado efectos cardíacos significativos en análisis detallados, a dosis de hasta 100 mg diarios (diez veces la dosis diaria recomendada).

Dichas propiedades farmacodinámicas hacen que ebastina tenga una eficacia notable contra la rinitis de etiología alérgica sin incluir somnolencia o efectos atropínicos sobre las secreciones y la

acomodación visual, y sin causar trastornos relacionados con la repolarización cardíaca.

La pseudoefedrina hidrocloreto es un agente simpaticomimético con actividad fundamentalmente  $\alpha$ -mimética en comparación con la actividad  $\beta$ . Tras su administración oral, a nivel de la mucosa nasal da lugar a una actividad descongestionante debido a su actividad vasoconstrictora.

Se ha realizado un ensayo clínico en la indicación de resfriado común en el que se administró Rino-Ebastel. La administración de Rino-Ebastel durante 3 días ha demostrado ser eficaz, por lo cual, la duración del tratamiento en estos casos debería limitarse a este periodo

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de dosis repetidas de la asociación ebastina + pseudoefedrina el comportamiento farmacocinético de los dos componentes del medicamento no difiere significativamente del comportamiento de cada uno administrado separadamente. Así, la vida media de eliminación del metabolito activo de ebastina (carebastina) fue de  $14 \pm 3,2$  h y el valor promedio del área bajo la curva de concentración-tiempo fue de  $1.743,4 \pm 451,7$  ng.h.ml<sup>-1</sup>. La vida media de eliminación de pseudoefedrina fue de  $6,4 \pm 1,5$  h. El aclaramiento total del plasma fue de  $25,2 \pm 4,0$  l.h<sup>-1</sup>. El valor promedio del área bajo la curva de concentración-tiempo de pseudoefedrina hasta 24 h después de la dosis en el cuarto día del estudio (AUC<sup>SS<sub>T</sub></sup>) fue de  $3.994,4 \pm 601,0$  ng.h.ml<sup>-1</sup>.

No existe una variación del comportamiento farmacocinético de carebastina + pseudoefedrina con el tiempo y existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos encontrados y los valores calculados mediante el modelo monocompartmental de dosis repetidas.

La pseudoefedrina se libera de los microgránulos de forma constante siguiendo un modelo de liberación prolongada en el que no se observa ningún pico inicial hasta alcanzar el equilibrio plasmático.

La pseudoefedrina no se acumula en plasma, y existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos medios encontrados y los valores calculados mediante el modelo monocompartmental de dosis repetidas.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos muestran que ebastina es metabolizada a carebastina mediante el enzima CYP3A4. La administración concomitante de ebastina y ketoconazol o eritromicina (ambos inhibidores del CYP3A4) a voluntarios sanos fue asociada a concentraciones plasmáticas significativamente elevadas de ebastina y carebastina, especialmente con ketoconazol (ver sección 4.5).

Las concentraciones plasmáticas de ebastina y de carebastina obtenidas durante el primer y quinto día de tratamiento en los pacientes de estudios de insuficiencia renal leve, moderada o severa (dosis diarias de 20 mg), y en los de insuficiencia hepática leve, moderada (ambos con dosis de 20 mg/día) o severa (dosis de 10 mg/día) fueron similares a las alcanzadas en voluntarios sanos, indicando que el perfil farmacocinético de ebastina y de su metabolito no sufre cambios significativos en pacientes con varios grados de insuficiencia hepática o renal.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad aguda, realizados en ratones y ratas por administración oral, no han evidenciado sinergismo toxicológico de la asociación de ambos principios activos.

Los estudios de toxicidad subcrónica, realizados en ratas por administración oral no indican sinergismo toxicológico de la asociación, siendo los efectos adversos detectados los característicos de la administración de pseudoefedrina.

En los estudios teratogénicos efectuados en ratas, no se han observado efectos embriotóxicos ni teratógenos atribuibles a la asociación de ambos principios activos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarosa

Almidón de maíz

Talco (E-553b)

Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2)

Copolímero de metacrilato de amonio

Hipromelosa (E-464)

Celulosa microcristalina (E-460i)

Sebacato de dibutilo

Estearato de 8-polioxilo

Macrogol

Oxistearato de glicerol polietilenglicol

Emulsión de simeticona (agua purificada, simeticona, polioxietilen sorbitan triestearato (E-436), metilcelulosa (E-461), estearato de polietilenglicol, glicerol monoestearato (E-471), goma xantana (E-415), ácido benzoico (E-210), ácido sulfúrico (E-513) y ácido sórbico (E-200)).

Los componentes de la cápsula son: eritrosina (E-127), óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro amarillo (E-172), dióxido de titanio (E-171), gelatina (E-441) y tinta (goma laca (E-904), propilenglicol (E-1520), hidróxido de sodio (E-524), povidona (E-1201) y dióxido de titanio (E-171).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Acondicionamiento primario / envase primario: blíster de PVC/PVDC - Aluminio, conteniendo 7 cápsulas duras.

Acondicionamiento secundario / cartonaje: cartoncillo folding impreso al exterior a varias tintas, conteniendo una plaqueta-blíster y un prospecto.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Almirall, S.A.  
General Mitre, 151  
08022 – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.498

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

Fecha de la primera autorización: 30/noviembre/1994  
Fecha de la última renovación: 30/enero/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)