

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REACTINE Cetirizina/Pseudoefedrina 5mg/120mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

cetirizina dihidrocloruro5mg
pseudoefedrina hidrocloreuro 120mg

Excipientes: cada comprimido contiene.

Lactosa.....43,23mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos de color blancos, redondos, biconvexos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional cuando se acompaña de congestión nasal.

REACTINE Cetirizina/Pseudoefedrina está indicado en adultos y niños a partir de 12 años

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

- **Adultos y adolescentes a partir de 12 años:** 1 comprimido de liberación prolongada, 2 veces al día (mañana y tarde); máximo 2 comprimidos al día.
- **Mayores de 60 años:** Esta asociación no deberá administrarse a pacientes de edad superior a 60 años o a pacientes con insuficiencia renal o hepática sin consultar con un médico (ver sección 4.4).
- **Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave:** No hay datos para documentar la relación eficacia/seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Ya que la cetirizina se elimina principalmente por vía renal (ver sección 5.2) en casos en los que no se pueda utilizar un tratamiento alternativo, se deberán individualizar los intervalos de dosificación de acuerdo con la función renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis según proceda.

Para utilizar esta tabla de dosificación, es preciso disponer de una estimación del aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) del paciente, en ml/min. El valor de CL_{cr} (en ml/min) se puede estimar a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dl) mediante la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/ml)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	10 mg una vez al día
Leve	50 – 79	10 mg una vez al día
Moderada	30 – 49	5 mg una vez al día
Grave	<30	5 mg una vez cada 2 días
Enfermedad renal terminal – pacientes que precisan diálisis	<10	Contraindicado

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, se deberá ajustar la dosis de modo individual en cada caso teniendo en cuenta el aclaramiento renal del paciente, su edad y su peso.

- **Niños menores de 12 años:** no administrar en esta población por tratarse de un medicamento que contiene pseudoefedrina con una forma farmacéutica de liberación prolongada.

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.

El comprimido de liberación prolongada debe tragarse entero (sin tritularlo, romperlo o masticarlo) con ayuda de un líquido (preferiblemente un vaso de agua).

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, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la hidroxizina o a cualquier derivado piperazínico o a los agentes adrenérgicos.

Pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento renal inferior a 10 ml/min.

Como REACTINE Cetirizina/Pseudoefedrina contiene 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
- hipertrofia de próstata
- 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 embarazo ni en el periodo de lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis recomendada y la duración del tratamiento (ver sección 4.2).

Los pacientes de edad igual o superior a 60 años es más probable que experimenten reacciones adversas a los medicamentos simpaticomiméticos. No se ha establecido en esta población la seguridad y eficacia de la asociación y no hay datos suficientes para dar recomendaciones posológicas adecuadas. No se deberá utilizar esta asociación en pacientes de edad superior a 60 años.

Insuficiencia renal o hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la asociación en pacientes con función renal o hepática alterada y no hay datos suficientes para dar recomendaciones posológicas adecuadas. No se deberá utilizar esta asociación en pacientes con la función renal o hepática alterada.

Se deberá informar a los pacientes de que deberán interrumpir el tratamiento en caso de hipertensión, taquicardia, palpitaciones o arritmias cardíacas, náuseas o cualquier otro signo neurológico (tales como cefalea o aumento de la cefalea) o en caso de dolor abdominal persistente o vómitos.

Las aminas simpaticomiméticas pueden producir estimulación del sistema nervioso central con convulsiones o colapso cardiovascular acompañado de hipotensión. Puede ser más probable que se produzcan estos efectos en niños, ancianos o en casos de sobredosis (ver sección 4.9).

La administración oral de pseudoefedrina a la dosis recomendada puede causar otros efectos simpaticomiméticos, tales como aumento de la presión sanguínea, taquicardia o manifestaciones de excitación del sistema nervioso central. La administración concomitante de simpaticomiméticos e inhibidores reversibles de la MAO (tales como linezolidina [no selectivo] y moclobemida [MAO-A selectivo]) no se recomienda. También se deberá tener precaución en pacientes que estén siendo tratados con otros simpaticomiméticos, incluidos descongestionantes, anorexígenos o psicoestimulantes de tipo amfetamínico, agentes antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos y otros antihistamínicos.

Se deberá tener precaución en pacientes que;

- estén recibiendo digitálicos,

O que presenten:

- arritmias cardíacas,
- hipertensión,
- diabetes mellitus,
- obstrucción del cuello de la vejiga,
- anamnesis positiva de broncoespasmo,
- úlcera péptica estenosante,
- obstrucción píloro duodenal
- aumento de la presión intraocular.

Se deberá tener precaución en pacientes que están siendo tratados con vasoconstrictores de tipo ergotamínico.

Al igual que con otros estimulantes del SNC, pseudoefedrina sulfato conlleva riesgo de abuso. Su administración a dosis crecientes puede producir toxicidad a largo plazo. Su empleo continuo puede provocar tolerancia, lo que podría dar lugar a un aumento del riesgo de sobredosis. Tras la supresión rápida del tratamiento con pseudoefedrina se puede producir depresión.

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.

Se puede producir hipertensión aguda peri operatoria si se utilizan anestésicos halogenados volátiles durante el tratamiento con agentes simpaticomiméticos indirectos. Por lo tanto, si se programa una intervención quirúrgica, es preferible interrumpir el tratamiento 24 horas antes de la anestesia.

En deportistas no es aconsejable la administración de REACTINE Cetirizina/Pseudoefedrina por contener pseudoefedrina y tratarse de comprimidos de liberación prolongada, sobre todo si existe la posibilidad de que les practiquen un control de sustancias prohibidas en el deporte en las siguientes 6 h .

A dosis terapéuticas, no se ha demostrado interacción clínicamente significativa con alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0,5 g/l). Sin embargo, se recomienda precaución si se toma concomitantemente alcohol.

Se recomienda precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de convulsiones.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la farmacocinética, farmacodinamia y al perfil de tolerancia de la cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. De hecho, no se han notificado ni interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en los estudios de interacción fármaco-fármaco desarrollados, especialmente con teofilina (400 mg/día).

La absorción de la cetirizina no se reduce con la comida, aunque disminuye la velocidad de absorción.

No se recomienda el uso concomitante 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 **procarbazina**, o antiinfecciosos como **linezolida**) 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.
- **Ritonavir (antirretroviral):** aumento de la cantidad de cetirizina en sangre provocando una eliminación más lenta.

Cocaína: además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

Interferencias con pruebas analíticas

La administración de REACTINE Cetirizina/Pseudoefedrina se deberá interrumpir por lo menos 48 horas antes de la práctica de pruebas cutáneas ya que los antihistamínicos pueden impedir o disminuir las reacciones que de otro modo, serían positivas a los indicadores de reactividad dérmica.

Pseudoefedrina puede interaccionar con Iobenguano I 131, pudiendo aparecer resultados falsos negativos en gammagrafías, como en caso de tumores neuroendocrinos en que la pseudoefedrina puede reducir la cantidad de Iobenguano I 131.

Pueden aparecer resultados analíticos de niveles de anfetaminas (falsos positivos).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta humana, y debido a las propiedades vasoconstrictoras de pseudoefedrina, **REACTINE Cetirizina/Pseudoefedrina está contraindicado durante el embarazo.**

Lactancia

Cetirizina y pseudoefedrina se excretan en la leche materna. Con el uso de pseudoefedrina se ha descrito una disminución de la producción de la leche en mujeres en periodo de lactancia. Por lo **tanto REACTINE Cetirizina/Pseudoefedrina está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.**

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Estudios sobre la capacidad para conducir, sobre la atención o el tiempo de reacción no han demostrado ningún efecto clínicamente relevante a la dosis recomendada. No obstante se deberá tener en cuenta que en algunas personas se pueden producir efectos adversos como mareos y somnolencia.

Por lo que los pacientes deberán tener en cuenta su respuesta al medicamento antes de conducir o de utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Los estudios clínicos han demostrado que cetirizina a la dosis recomendada produce reacciones adversas menores sobre el SNC, incluyendo somnolencia, fatiga, mareo y dolor de cabeza. En algunos casos se ha notificado estimulación paradójica del SNC.

Aunque la cetirizina es un antagonista selectivo de los receptores periféricos H₁ y esta relativamente libre de actividad anticolinérgica, se han notificado casos aislados de dificultad para la micción, trastornos de la acomodación ocular y sequedad de boca.

Se ha notificado casos de función hepática anormal con aumento de las enzimas hepáticas, acompañadas por aumento de la bilirrubina. Muchos de estos casos se resuelven tras la interrupción del tratamiento.

Ensayos clínicos

Están disponibles los datos de los ensayos clínicos controlados doble ciego o ensayos fármaco clínicos, que incluyeron más de 3200 pacientes expuestos a cetirizina, que cuantificaron la seguridad comparando la cetirizina con un placebo u otro antihistamínico a la dosis recomendada (10 mg al día de cetirizina).

En este conjunto, se notificaron en una proporción igual o superior al 1 % las siguientes reacciones adversas para 10 mg de cetirizina en los ensayos controlados con placebo:

Reacciones adversas (WHO-ART)	10 mg de cetirizina (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Trastornos generales de organismo <ul style="list-style-type: none"> • Fatiga 	1,63 %	0,95 %
Trastornos del sistema nervioso central y periférico. <ul style="list-style-type: none"> • Mareos • Dolor de cabeza 	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Trastornos gastrointestinales <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Sequedad de boca • Náuseas 	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Trastornos psiquiátricos <ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia 	9,63 %	5,00 %
Trastornos respiratorios <ul style="list-style-type: none"> • Faringitis 	1,29 %	1,34 %

Aunque estadísticamente más frecuente que en el grupo placebo, la somnolencia fue de leve a moderada en la mayoría de los casos. Las pruebas objetivas han demostrado que las actividades usuales diarias no se ven afectadas por la dosis diaria recomendada en voluntarios jóvenes sanos, como se demostró por otros estudios.

Experiencia post-comercialización

En la experiencia post-comercialización se han descrito casos aislados de las siguientes reacciones adversas al medicamento. Para estas reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, la estimación de la

frecuencia (poco frecuente: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $\leq 1/10.000$) se hizo basándose en la experiencia post-comercialización.

Clasificación órganos	Frecuencia			No conocida
	Poco frecuente	Raro	Muy raro	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad (incluido shock anafiláctico)		
Trastornos psiquiátricos	Agitación	Agresividad, confusión, depresión, alucinación, insomnio	Tic	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	Convulsiones, trastornos del movimiento	Disgeusia, síncope, temblor, distonía, discinesia	
Trastornos oculares			Trastornos del giro ocular	Trastornos de la acomodación visual, visión borrosa, dolor ocular, deterioro visual, fotofobia, neuropatía óptica isquémica
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea			
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal (aumento transaminasas, fosfatasa alcalina, c-GT y bilirrubina)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido	Urticaria	Edema angioneurótico, erupción debida al fármaco	Pustulosis exantemática generalizada aguda
Trastornos renales y urinarios			Disuria, enuresis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, malestar	Edema		
Exploraciones		Aumento de peso		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción erectil

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea
---	--	--	--	--------

Durante el periodo de utilización de la pseudoefedrina se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Clasificación órganos	Frecuencia		
	Con mayor frecuencia	Con menor frecuencia	En raras ocasiones
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones (más frecuentes con grandes dosis), pesadillas, chillidos y confusión en niños.
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas de excitación del sistema nervioso central incluidos nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño, ansiedad, temblor muscular.	Hiperactividad, hiperexcitabilidad, mareo, dolor de cabeza, ataxia, temblor	Más frecuentes con grandes dosis, convulsiones
Trastornos oculares		Dilatación de pupilas	
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones	Trastornos cardíacos: arritmias y bradicardia (más frecuentes con grandes dosis), infarto de miocardio (con frecuencia muy rara)
Trastornos vasculares		Hipertensión, principalmente en pacientes hipertenso	
Trastornos gastrointestinales	Distorsión del gusto	Nauseas, vómitos; se han presentado casos de colitis isquémica con sangre en heces, tras pocos días de comenzar un tratamiento con pseudoefedrina	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupciones eritematosas endurecidas pruriginosas, dermatitis	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Trastornos renales y urinarios		Dificultad o dolor en la micción	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Aumento de la sudoración, palidez inusual, debilidad	

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los sistemas de Farmacovigilancia y, en caso necesario, suspender el tratamiento.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis de cetirizina están principalmente asociados con efectos sobre el SNC o con efectos que podrían sugerir un efecto anticolinérgico. Los efectos adversos notificados después de la ingesta de al menos 5 veces la dosis diaria recomendada son: confusión, diarrea, mareo, fatiga, dolor de cabeza, malestar, midriasis, prurito, nerviosismo, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblor y retención urinaria.

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 hipotasemia, psicosis, convulsiones, coma y crisis hipertensivas.

Tratamiento

No hay un antídoto conocido específico para cetirizina. De producirse, se recomienda un tratamiento sintomático o de apoyo. El lavado gástrico se podrá realizar tras una ingesta reciente. La cetirizina no se elimina de forma efectiva por diálisis.

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 hipotasemia 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 administrara **diazepam** por vía IV.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Descongestivos nasales para uso sistémico, pseudoefedrina, combinaciones.
Código ATC: R01BA, 52

La actividad farmacodinámica de cetirizina / pseudoefedrina está directamente relacionada con un efecto aditivo de la actividad de cada uno de sus componentes.

Cetirizina:

La cetirizina, un metabolito humano de la hidroxizina, es un potente y selectivo inhibidor de los receptores periféricos H₁. Los estudios *in Vitro* de unión a receptores no han mostrado afinidad medible nada más que por los receptores H₁.

Además de su efecto anti-H₁, la cetirizina demostró que exhibía actividades antialérgicas: a una dosis de 10 mg una vez al día o dos veces al día, inhibe la última fase de reclutamiento de eosinófilos, en la piel y el tejido conjuntivo de sujetos a los que se sometió a un test de alérgenos por vía tópica.

Estudios en voluntarios sanos muestran que la cetirizina a dosis de 5 y 10 mg inhibe estrechamente las pápulas y eritemas inducidos por altas concentraciones de histamina en la piel, pero no se establece la correlación con la eficacia.

En un estudio de 35 días en niños de 5 a 12 años, no se encontró tolerancia a los efectos antihistamínicos de la cetirizina (supresión de la pápula y del eritema). Cuando se interrumpe el tratamiento con cetirizina después de una administración repetida, la piel recupera su reactividad normal a la histamina en 3 días.

En un estudio de 6 semanas, controlado con placebo con 186 pacientes con rinitis alérgica y asma de leve a moderado, 10 mg de cetirizina administrados una vez al día, mejoraron los síntomas de la rinitis y no alteraron la función pulmonar. Este estudio avala la seguridad de la administración de cetirizina a pacientes alérgicos con asma de leve a moderado.

En un estudio controlado con placebo, la cetirizina administrada a la dosis diaria mayor de 60 mg durante 7 días no provocó una prolongación estadísticamente significativa del intervalo QT.

A la dosis recomendada, la cetirizina ha demostrado que mejora la calidad de vida de los pacientes con rinitis perenne o rinitis alérgica estacional.

Pseudoefedrina:

La pseudoefedrina tiene unos efectos similares a los de la efedrina, aunque su actividad vasoconstrictora y los efectos centrales son inferiores que los de ésta. Se trata de un estereoisómero de la efedrina que se comporta como agonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos, y en menor medida de los receptores beta. El agonismo sobre los receptores alfa-1 da lugar a una vasoconstricción de los vasos sanguíneos, incluidos los de la mucosa nasal, disminuyendo el contenido de sangre y la hinchazón de la mucosa, lo que produce un efecto descongestionante de las vías nasales. Por otra parte, el efecto agonista sobre receptores beta podría dar lugar a broncodilatación, disminuyendo la resistencia al flujo de aire.

Asimismo, la pseudoefedrina, al igual que la efedrina, se comporta como agonista indirecto, siendo captado por la fibra simpática, desplazando a la noradrenalina de sus vesículas y favoreciendo su liberación. La noradrenalina liberada podría potenciar los efectos simpaticomiméticos de la pseudoefedrina al actuar sobre sus receptores. Sin embargo, este mecanismo produce una depleción de los niveles de catecolaminas en la fibra simpática, lo que ocasionaría taquifilaxia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cetirizina:

La concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio es aproximadamente de 300 ng/ml y se alcanza en $1,0 \pm 0,5$ h. No se observa acumulación de cetirizina tras la administración de dosis diarias de 10 mg durante 10 días. La distribución de los parámetros farmacocinéticos como la concentración máxima (C_{max}) y el área debajo de la curva (AUC) es monocompartimental en voluntarios sanos.

El grado de absorción de la cetirizina no se reduce con la comida, aunque la velocidad de absorción disminuye.

El grado de biodisponibilidad es similar cuando la cetirizina se administra como solución, cápsula o comprimido.

El volumen aparente de distribución es 0,50 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de cetirizina es del $93 \pm 0,3\%$. La cetirizina no modifica la unión de la warfarina a proteínas.

La cetirizina no sufre mayoritariamente efecto primer paso. Dos terceras partes de la dosis se excreta sin modificación por la orina. La semivida terminal es aproximadamente de 10 horas.

La cetirizina muestra una cinética lineal en el rango de 5 a 60 mg.

Poblaciones especiales

- *Pacientes de edad avanzada:* Tras una única administración de una dosis oral de 10 mg a 16 pacientes de edad avanzada, la semivida aumentó un 50 % y el aclaramiento disminuyó en un 40 % en comparación con los pacientes normales. La disminución en el aclaramiento de la cetirizina en estos voluntarios parece relacionarse con la disminución de su función renal.
- *Niños, lactantes y niños pequeños:* La semivida de la cetirizina fue de 6 horas en niños de 6-12 años y 5 horas en niños de 2-6 años. En lactantes y niños pequeños de 6 a 24 meses, se redujo a 3,1 horas.
- *Pacientes con insuficiencia renal:* La farmacocinética del fármaco fue similar en pacientes con insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina mayor de 40 ml/min.) y voluntarios sanos. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tuvieron un incremento de 3 veces en la semivida y una disminución del 70 % del aclaramiento comparado con voluntarios sanos. Los pacientes en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina de menos de 7 ml/min.) a los que se daba una única dosis oral de 10 mg de cetirizina tuvieron un aumento de 3 veces en la semivida y una disminución del 70 % en el aclaramiento comparados con los voluntarios sanos. La cetirizina se eliminaba poco por hemodiálisis. Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.2).
- *Pacientes con insuficiencia hepática:* Los pacientes con enfermedad hepática crónica (cirrosis hepatocelular, colestática y biliar) a los que se dio 10 ó 20 mg de cetirizina en una única dosis, tuvieron un incremento del 50 % en la semivida con una disminución de un 40 % en el aclaramiento comparado como los voluntarios sanos.

Solo es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática dañada si presentan daño renal concomitante.

Pseudoefedrina:

- Absorción: La pseudoefedrina se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, sin metabolismo de primer paso. El comienzo de la acción se produce después de 15-30 minutos,

manteniendo su efecto descongestivo durante 3-4 horas en el caso de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Los efectos pueden prolongarse hasta 12 horas tras la administración de 120 mg por vía oral en formas de liberación prolongada. Los alimentos parecen retrasar la absorción de la pseudoefedrina, pero cuando ésta se administra en formas de liberación prolongada, los alimentos apenas afectan a la absorción.

- **Distribución:** Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un Vd entre 2,64 y 3,51 l/kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta, y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0.5% de la dosis oral en la leche al cabo de 24 horas.
- **Metabolismo:** La pseudoefedrina se metaboliza por N-desmetilación en el hígado, de una manera incompleta e inferior al 1%, dando lugar al metabolito nor-pseudoefedrina.
- **Eliminación:** Tanto la pseudoefedrina como su metabolito hepático se eliminan por orina, con un 55-96% de la pseudoefedrina inalterada. La eliminación de la pseudoefedrina es pH dependiente, y se acelera en orina ácida. La semivida de eliminación es de 3-6 horas (pH = 5) o de 9-16 horas (pH = 8). El Cl es de 7,3-7,6 ml/minuto/kg.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- **Niños:** Tras administrar una dosis de 30-60 mg de pseudoefedrina en niños de 6-12 años, se obtuvieron valores de C_{max} entre 244 y 492 ng/ml al cabo de 2,1 y 2,4 horas y de Vd de 2,6 y 2,4 l/kg respectivamente. Presenta una semivida de eliminación similar a la de adultos. El Cl es algo mayor que en adultos, con valores de 10,3-9,2 ml/minuto/kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Cetirizina:

Los estudios en animales han demostrado un efecto no tóxico a niveles de $\geq \square 30$ mg/kg/día en ratas y de 40 mg/kg/día en monos *Cynomolgus* ($\geq \square 8$ y 11 veces respectivamente la dosis recomendada en humanos). La exposición sistémica a estas dosis fue mayor en el mono pero más baja en las ratas que la obtenida en humanos. Se consideró un nivel de no efecto de 40 mg / kg/ día en estudios de toxicidad en la reproducción en ratas. Debido al bajo nivel de exposición obtenida en estas especies, estos resultados no se pueden considerar como demostrativos de la seguridad para su uso en mujeres embarazadas o lactantes.

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

Pseudoefedrina:

La literatura existente sobre los datos preclínicos de seguridad de pseudoefedrina no revela ningún dato relevante a las dosis y usos recomendados del producto. Todas las observaciones se han realizado sobre la actividad farmacológica de dicha sustancia activa utilizando dosis que exceden a las terapéuticas. Con las excepciones señaladas en las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6, no son de esperar reacciones adversas significativas relacionadas directamente con su uso.

- Toxicidad a dosis única: los resultados de toxicidad aguda en varias especies animales de laboratorio, han demostrado que la pseudoefedrina no es muy tóxica cuando se administra por vía oral; mientras que presenta mayor toxicidad cuando se administra por vía parenteral. La dosis letal más baja de pseudoefedrina descrita en animales, es aproximadamente 104 veces superior a las exposiciones que se producían por su uso a las dosis recomendadas.
- Toxicidad para la función reproductora/embriofetal y perinatal: se ha demostrado en animales, que la pseudoefedrina reduce el peso medio, la longitud y el índice de osificación del esqueleto del feto.
- Mutagenicidad y carcinogenicidad: no se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el uso de pseudoefedrina y el desarrollo de cáncer.

La combinación no ha mostrado poseer un potencial genotóxico en las pruebas de mutagenicidad y de clastogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Hipromelosa (E-464)
Croscarmelosa sódica
Dióxido de titanio (E-171)
Polietilenglicol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con blíster PVC-Aclar/Aluminio conteniendo 14 comprimidos de liberación prolongada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan entrado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

JNTL CONSUMER HEALTH (SPAIN), S.L.
Paseo de las Doce Estrellas 5-7
28042 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.542

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

Septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020