

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Reactine duo

5 mg / 120 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 5 mg Cetirizindihydrochlorid und 120 mg Pseudoephedrinhydrochlorid.

Die Retardtablette besteht aus 2 Schichten: Aus der einen Schicht werden 5 mg Cetirizindihydrochlorid sofort freigesetzt, aus der anderen werden 120 mg Pseudoephedrinhydrochlorid retardiert freigegeben.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

1 Retardtablette enthält 43,23 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Retardtabletten.

4. Klinische Angaben

4.1. Anwendungsgebiete

Reactine duo wird zur symptomatischen Therapie der allergischen Rhinitis verwendet, wenn diese mit Verstopfung der Nase einhergeht.

Reactine duo wird angewendet bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen bis 60 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene bis 60 Jahre

Eine Retardtablette 2-mal täglich (morgens und abends) einnehmen.

Nicht mehr als 2 Retardtabletten (entsprechend 10 mg Cetirizin und 240 mg Pseudoephedrin) innerhalb von 24 Stunden einnehmen.

Die Anwendung sollte nach Abklingen der Symptome nicht fortgesetzt werden. Es ist ratsam, die Behandlung auf maximal 14 Tage zu beschränken. Nach Besserung des kongestiven Zustandes der Mukosa des oberen Respirationstraktes kann, falls nötig, die Behandlung mit einem Antihistaminikum allein fortgeführt werden.

Erwachsene über 60 Jahre

Das Kombinationsprodukt sollte bei Patienten über 60 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder unter 12 Jahre

Nicht bei Kindern unter 12 Jahren anwenden, da Verträglichkeit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe noch nicht erwiesen sind.

Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion

Das Kombinationsprodukt sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Retardtablette sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Retardtablette muss als Ganzes geschluckt werden (ohne sie zu zerbeißen, zu zerbrechen oder zu kauen). Die Retardtablette kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit oder Idiosynkrasie gegen die Wirkstoffe, gegen Ephedrin, Hydroxyzin oder andere Piperazin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension), grüner Star (Glaukom).
- Schwere Niereninsuffizienz.
- Harnverhalt.
- Phäochromozytom.
- Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, z. B. koronare Herzkrankheit, Tachyarrhythmien und Hypertonie.
- Unkontrollierte Hyperthyreose.
- Hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese.
- Erhöhtes Risiko einen hämorrhagischen Schlaganfall zu entwickeln.
- Gleichzeitige Behandlung mit Dihydroergotamin oder Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern bzw. während 2 Wochen nach dem Ende einer MAO-Hemmer-Therapie.

Reactine duo darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Das Auftreten von Nebenwirkungen auf sympathomimetische Medikationen ist bei Patienten im Alter von 60 Jahren und älter erhöht. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Kombination ist in

dieser Altersgruppe nicht erwiesen und es liegen keine ausreichenden Daten für eine adäquate Dosierungsempfehlung vor. Das Kombinationsprodukt sollte bei Patienten im Alter von über 60 Jahren nicht angewendet werden.

Nieren- oder Leberschädigung: Die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind nicht erwiesen und es liegen keine ausreichenden Daten für eine adäquate Dosierungsempfehlung vor. Das Kombinationsprodukt sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht angewendet werden.

Die Patienten sollten informiert werden, dass die Behandlung im Falle von Hypertonie, Tachykardie, Palpitation oder Herzarrhythmien, Übelkeit oder jedem anderen neurologischen Zeichen (z. B. Kopfschmerz oder verstärktem Kopfschmerz) abubrechen ist.

Vorsicht ist bei Patienten mit Epilepsie und bei Patienten mit Krampfneigung angezeigt.

Eine Stimulation des Zentralnervensystems mit Krämpfen oder Herz-Kreislauf-Kollaps mit gleichzeitigem Blutdruckabfall kann durch sympathomimetische Amine ausgelöst werden. Diese Wirkungen können bei Kindern, älteren Patienten oder im Falle einer Überdosierung vermehrt auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

Vorsicht ist geboten bei Patienten unter Digitalistherapie, mit Arrhythmie, Tachykardie oder Myokardinfarkt in der Anamnese.

Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere mit koronarer Herzkrankheit oder Hypertonie sollte das Arzneimittel unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen aufgrund einer Vergrößerung der Prostata sollten kein Pseudoephedrin einnehmen, es sei denn es wurde ärztlich verordnet.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Prädisposition für Harnverhalt (z. B. Läsion des Rückenmarks), da Cetirizin das Risiko eines Harnverhalts erhöhen kann.

Eine Anwendung bei Patienten mit stenosierendem peptischen Ulkus, pyloroduodener Obstruktion oder Obstruktion des Harnblasenhalses hat mit Vorsicht zu erfolgen.

Vorsicht ist auch bei Patienten geboten, die mit Antihypertonika, trizyklischen Antidepressiva, anderen Antihistaminika oder mit anderen Sympathomimetika behandelt werden, einschließlich Dekongestiva, Appetitzügler oder Amphetamin-ähnliche Psychostimulantien.

Vorsicht ist bei Migränepatienten geboten, die mit Vasokonstriktoren aus der Gruppe der Mutterkorn-Alkaloide behandelt werden.

Vorsicht ist auch bei Patienten geboten mit Risikofaktoren für einen hämorrhagischen Schlaganfall. Das Risiko kann aufgrund der alpha-mimetischen Aktivität von Pseudoephedrin, in Kombination mit Vasokonstriktoren wie Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Ergotamin, oder jedem anderen Dekongestivum, das zum Anschwellen der Nasenschleimhäute angewendet wird (z. B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin) erhöht werden.

Aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung von Pseudoephedrin ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einem Risiko für Hyperkoagulabilität, wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Ischämische Kolitis

Es wurden einige Fälle von ischämischer Kolitis bei der Anwendung von Pseudoephedrin berichtet. Pseudoephedrin sollte abgesetzt und ärztlicher Rat eingeholt werden, wenn plötzliche Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder andere Symptome einer ischämischen Kolitis auftreten.

Ischämische Optikusneuropathie

Es wurden Fälle von ischämischer Optikusneuropathie bei der Anwendung von Pseudoephedrin berichtet. Bei plötzlichem Auftreten eines Verlusts des Sehvermögens oder einer verminderten Sehschärfe, wie bei einem Skotom, sollte die Anwendung von Pseudoephedrin abgebrochen werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Bluthochdruck, die gleichzeitig mit NSAIDs behandelt werden, da sowohl Pseudoephedrin wie auch NSAIDs den Blutdruck erhöhen können.

Schwere Hautreaktionen wie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) können bei Cetirizin- und Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln auftreten. Dieser akute pustulöse Ausschlag kann innerhalb der ersten beiden Behandlungstage auftreten und mit Fieber und zahlreichen, kleinen, hauptsächlich nicht-follikulären Pusteln verbunden sein, die in einem ausgedehnten ödematösen Erythem auftreten und hauptsächlich in den Hautfalten, am Rumpf und den oberen Extremitäten lokalisiert sind. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome wie das Auftreten von vielen kleinen Pusteln mit oder ohne Fieber oder Erythem beobachtet werden, sollte die Anwendung von Reactine duo beendet und erforderlichenfalls geeignete Maßnahme ergriffen werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder anderen ZNS-Depressiva.

Wie bei anderen ZNS-Stimulantien wurde Missbrauch auch mit Pseudoephedrinhydrochlorid beobachtet. Eine regelmäßige Anwendung kann zu Toleranz führen, was ein erhöhtes Risiko einer Überdosis mit sich bringt. Höhere Dosen als empfohlen können zu schweren Nebenwirkungen führen. Ein plötzlicher Behandlungsabbruch nach Missbrauch kann Depressionen nach sich ziehen.

Perioperative akute Hypertonie kann auftreten, wenn halogenhaltige Inhalationsnarkotika während der Behandlung mit indirekten sympathomimetischen Substanzen angewendet werden. Deshalb ist vorzugsweise die Behandlung 24 Stunden vor einer Narkose zu unterbrechen, wenn eine Operation geplant ist.

Athleten sollen darüber informiert werden, dass eine Behandlung mit Pseudoephedrin zu einem positiven Doping-Test führen kann.

Antihistaminika wirken hemmend auf Allergietests der Haut. Daher ist vor Durchführung eines Allergietests eine 3-tägige Auswaschphase erforderlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Patienten werden angewiesen, bei anhaltenden, sich verschlimmernden oder neu auftretenden Beschwerden, die Einnahme zu beenden und sich an einen Arzt zu wenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit der Kombination Cetirizin / Pseudoephedrin durchgeführt.

Aufgrund der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und des Verträglichkeitsprofils von Cetirizin sind keine Wechselwirkungen mit diesem Antihistaminikum zu erwarten. Tatsächlich wurden weder pharmakodynamische noch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen in durchgeführten Interaktionsstudien berichtet, insbesondere nicht mit Pseudoephedrin und Theophyllin (400 mg/Tag).

Pharmakokinetische Interaktionsstudien von Cetirizin wurden mit Cimetidin, Ketoconazol, Erythromycin, Azithromycin, Phenazon und Pseudoephedrin durchgeführt. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

In einer Studie mit Mehrfachdosierungen von Theophyllin (einmal täglich 400 mg) und Cetirizin gab es eine geringe Abnahme (16 %) in der Clearance von Cetirizin, während die Verteilung von Theophyllin durch die gleichzeitige Verabreichung von Cetirizin nicht verändert war.

Studien von Cetirizin mit Cimetidin, Glipizid, Diazepam und Pseudoephedrin haben keine unerwünschten pharmakodynamischen Wechselwirkungen gezeigt.

Studien von Cetirizin mit Azithromycin, Erythromycin, Ketoconazol, Theophyllin, Phenazon und Pseudoephedrin haben keine unerwünschten klinischen Wechselwirkungen gezeigt. Insbesondere resultierte die gleichzeitige Verabreichung von Cetirizin mit Makroliden oder Ketoconazol nie in klinisch relevanten Veränderungen des EKG.

In einer Studie mit Mehrfachdosierungen von Ritonavir (600 mg 2-mal täglich) und Cetirizin (10 mg täglich), war die Aufnahme von Cetirizin um etwa 40 % erhöht, während die Verteilung von Ritonavir unter weiterführender, gleichzeitiger Cetirizin Gabe leicht verringert (-11 %) war.

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern und sympathomimetischen Arzneimitteln kann zu einem kritischen Blutdruckanstieg (hypertensive Krise) führen. Wegen der langen Wirkdauer von MAO-Hemmern ist diese Interaktion noch 15 Tage nach Absetzen einer solchen Behandlung möglich.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Betablockern sowie die Wirkung von α -Methyldopa, Mecamylamin, Reserpin und Veratrumalkaloiden und Guanethidin werden durch sympathomimetische Arzneimittel vermindert.

Die gleichzeitige Anwendung von Digitalis und Pseudoephedrin kann zu einer erhöhten Aktivität ektopischer Schrittmacher führen. Reactine duo sollte daher von Patienten, die mit Digitalis behandelt werden, nicht eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von halogenierten Anästhetika kann ventrikuläre Arrhythmie provozieren oder verschlimmern.

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

- Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid: Risiko von Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg.
- Dihydroergotamin, Ergotamin, Methylergometrin (dopaminerge Vasokonstriktoren): Risiko von Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg.
- Linezolid: Risiko von Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg.

- Andere Vasokonstriktoren, die als Dekongestiva zum Abschwellen der Nasenschleimhäute angewendet werden (z. B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin): Risiko von Vasokonstriktion.
- Antidepressiva einschließlich MAO-Hemmer.
- Salbutamol-Tabletten: Exazerbation kardiovaskulärer Nebenwirkungen.

Antazida und Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen die Resorptionsrate von Pseudoephedrin, Kaolin senkt sie.

Das Ausmaß der Resorption von Cetirizin und Pseudoephedrin wird durch Nahrungsaufnahme nicht vermindert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit von Cetirizin herabgesetzt ist.

Bei empfindlichen Patienten kann die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln zu einer zusätzlichen Reduktion der Aufmerksamkeit und einer Leistungsbeeinträchtigung führen (siehe Abschnitt 4.7). Reactine duo sollte, wie andere Arzneimittel auch, nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Reactine duo während der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Die Einnahme von Pseudoephedrin während der Schwangerschaft vermindert den uterinen Blutfluss.

Stillzeit

Da Cetirizin und Pseudoephedrin in die Muttermilch übergehen, wird die Einnahme von Reactine duo während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Objektive Messungen der Fahrtüchtigkeit, Schlaflatenz und Leistung am Fließband haben bei der empfohlenen Dosis von 10 mg Cetirizin keine klinisch relevanten Wirkungen gezeigt.

Bei einigen Patienten kann Benommenheit auftreten und die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Daher sollten Patienten, bei denen Benommenheit oder Schläfrigkeit auftritt, nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, nicht ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen. Diese Patienten sollten die empfohlene Dosis nicht überschreiten und die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel abwarten.

Bei empfindlichen Patienten kann die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln zu einer zusätzlichen Reduktion der Aufmerksamkeit und einer Leistungsbeeinträchtigung führen (siehe Abschnitt 4.5).

Von Pseudoephedrin sind keine negativen Auswirkungen berichtet worden, noch zu erwarten.

4.8. Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Cetirizin in der empfohlenen Dosis nur geringe Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem hat, einschließlich Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen. In einigen Fällen wurde eine paradoxe Stimulierung des zentralen Nervensystems beobachtet.

Obwohl Cetirizin ein selektiver peripherer H₁-Rezeptorantagonist und relativ frei von anticholinergen Wirkungen ist, wurden Einzelfälle von Miktionsbeschwerden, Akkommodationsstörungen der Augen und Mundtrockenheit gemeldet.

Es wurden Fälle von abnormer Leberfunktion mit erhöhten Leberenzymen sowie erhöhten Bilirubinwerten berichtet. In den meisten Fällen kam es nach Beendigung der Cetirizindihydrochlorid-Behandlung zu einem spontanen Rückgang dieser Erscheinungen.

Klinische Studien

Die in kontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 % der Patienten auftraten, die die Kombination Cetirizin / Pseudoephedrin erhielten, unterschieden sich nicht von denen für Cetirizin oder Pseudoephedrin allein.

Sicherheitsdaten liegen für mehr als 3200 Probanden vor, bei denen Cetirizin angewendet wurde und die an doppelblinden kontrollierten klinischen Studien zum Vergleich von Cetirizin mit Placebo oder anderen Antihistaminika in der empfohlenen Dosis (10 mg Cetirizin täglich) teilnahmen. Bei Zusammenfassung dieser Daten wurden in den Placebo-kontrollierten Studien die folgende Inzidenz von Nebenwirkungen für Cetirizin 10 mg mit einer Häufigkeit von 1 % oder mehr berichtet: siehe Tabelle 1

Nebenwirkung (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Körper als Ganzes – allgemeine Störungen Müdigkeit	1,63 %	0,95 %
Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems Schwindel Kopfschmerzen	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Abdominalschmerzen Mundtrockenheit Übelkeit	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psychiatrische Erkrankungen Schläfrigkeit	9,63 %	5,00 %
Erkrankungen der Atemwege Pharyngitis	1,29 %	1,34 %

Tabelle 1

Schläfrigkeit war in den meisten Fällen leicht bis mittelschwer ausgeprägt, obwohl sie statistisch mit größerer Häufigkeit als unter Placebo aufgetreten war. Wie auch in anderen Studien haben objektive Untersuchungen nachgewiesen, dass mit der empfohlenen Tagesdosis bei gesunden jungen Probanden die normalen Alltagstätigkeiten unbeeinträchtigt bleiben.

Erfahrungen seit der Markteinführung

Nebenwirkungen, die nach Einnahme von Cetirizin auftraten, stehen vor allem im Zusammenhang mit ZNS dämpfenden oder paradoxen ZNS-stimulierenden Effekten, anticholinergischer Aktivität oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischem Schock), während die

unerwünschten Wirkungen von Pseudoephedrin mit größerer Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit ZNS-Stimulation und Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen.

Die folgende Übersicht stellt die Nebenwirkungen dar, die nach der Einnahme der Kombination Cetirizin 5 mg/ Pseudoephedrin 120 mg seit der Markteinführung berichtet wurden. Zusätzliche Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Cetirizin 10 mg oder Pseudoephedrin-Monoarzneimitteln (jeweils einem der beiden Wirkstoffe von Reactine duo) berichtet wurden, sind ebenfalls abgebildet.

Die Nebenwirkungen, die seit Markteinführung berichtet wurden, sind nach Organklassen (MedDRA-System) und Häufigkeiten geordnet aufgeführt.

Die Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); Sehr selten ($< 1/10000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Nicht bekannt: gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Angst, Agitiertheit
Selten: Halluzinationen, psychotische Störungen wie Aggression, Verwirrtheit, Depression
Sehr selten: Tics
Nicht bekannt: Suizidgedanken, visuelle Halluzinationen, Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Somnolenz
Gelegentlich: Parästhesie
Selten: Krämpfe, Tremor
Sehr selten: Dysgeusie, Synkope, Dystonie, Dyskinesie
Nicht bekannt: Stimulierung des ZNS durch Pseudoephedrin, Amnesie, Gedächtnisstörungen, apoplektischer Insult^a

Augenerkrankungen
Sehr selten: Akkommodationsfehler, verschwommenes Sehen, Okulogyration
Nicht bekannt: Mydriasis, Augenschmerzen, Sehverschlechterung, Photophobie, Ischämische Optikusneuropathie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Nicht bekannt: Vertigo

Herzerkrankungen
Häufig: Tachykardie
Gelegentlich: Palpitationen
Selten: Arrhythmie
Nicht bekannt: Myokardinfarkt^a

Gefäßerkrankungen

Selten: Blässe, Hypertonie
Sehr selten: kardiovaskulärer Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit, Übelkeit
Gelegentlich: Diarrhöe
Selten: Erbrechen
Nicht bekannt: Ischämische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung von Transaminasen, alkalischer Phosphatase, Gamma-GT, Bilirubin)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich (selten als Überempfindlichkeitsreaktionen): Pruritus, Hautausschlag
Selten: trockene Haut, vermehrtes Schwitzen, Urtikaria
Sehr selten: fixes Arzneimitteloxanthem, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)
Nicht bekannt: schwere Hautreaktionen, einschließlich akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Dysurie
Sehr selten: Enuresis
Nicht bekannt: Harnverhalt (insbesondere bei Patienten mit Prostatahyperplasie)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Unwohlsein
Selten: Ödeme
Nicht bekannt: Pruritus (bedingt durch das Absetzen des Arzneimittels)

Untersuchungen

Selten: Gewichtszunahme

^a Solche Fälle wurden nur sehr selten in Studien nach Zulassungserteilung berichtet. Eine Sicherheitsstudie durchgeführt nach Erteilung der Zulassung (PASS) hat keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Herzinfarktes oder eines apoplektischen Insults im Zusammenhang mit der Einnahme von Vasokonstriktoren zur Abschwellung der Nasenschleimhaut einschließlich Pseudoephedrin ergeben.

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer akuten Überdosierung mit Cetirizin/Pseudoephedrin sind hauptsächlich sympathomimetischer Natur, ausgenommen leichte Sedierung, die durch Cetirizin in Dosen des Mehrfachen der empfohlenen Dosis ausgelöst werden kann. Die Symptome können in Form von ZNS-Depression (Sedierung, Apnoe, verminderte geistige Wachsamkeit, Zyanose, Koma, Arrhythmien, Herz-Kreislauf-Kollaps, Atemstillstand) bis zu ZNS-Stimulation (Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Halluzination, Zittern, Konvulsionen) mit möglichen schwerwiegenden Folgen bis zum tödlichen Ausgang auftreten.

Andere Symptome können sein: Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Mydriasis, Angst, Harnverhalt, Muskelschwäche und Muskelverspannung, Pruritus, Stupor, Euphorie, Erregung, Tachykardie, Palpitationen, Durst, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, präkordialer Schmerz, Schwindel, Tinnitus, Ataxie, verschwommenes Sehen und Hypertonie oder Hypotonie. Eine ZNS-Stimulation, die sich in Atropin-ähnlichen Symptomen (Mundtrockenheit, starre und geweitete Pupillen, Hitzegefühl, Hyperthermie und gastrointestinale Symptome), tritt insbesondere bei Jugendlichen wahrscheinlicher auf.

Behandlung: Im Falle einer Überdosierung ist sofort eine symptomatische und unterstützende Behandlung zu beginnen und so lange wie erforderlich fortzuführen. Erbrechen sollte herbeigeführt werden, wenn es nicht spontan erfolgt. Eine Absorption des im Magen verbliebenen Wirkstoffs kann durch Gabe von in Wasser suspendierter Aktivkohle erfolgen. Cetirizin und Pseudoephedrin sind kaum dialysierbar. Es gibt keine bekannten Antidote. Nach der Notfalltherapie muss der Patient weiterhin unter medizinischer Aufsicht bleiben.

Stimulantien (Analeptika) dürfen nicht eingesetzt werden. Hypertonie kann mit einem Alpha-Blocker, eine Tachykardie mit einem Beta-Blocker kontrolliert werden. Kurzwirkende Barbiturate, Diazepam oder Paraldehyd können zur Kontrolle von Krampfanfällen eingesetzt werden. Hyperpyrexie, besonders bei Jugendlichen, kann eine Behandlung mit lauwarmen Wickeln oder einer Hypothermiedecke erfordern. Apnoe wird durch Beatmung behandelt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika – H₁-Antagonisten,
ATC-Code: R06A E07

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung,
ATC-Code: R01B A52

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Reactine duo Retardtabletten entsprechen denen ihrer Bestandteile.

Cetirizin, beim Menschen ein Metabolit von Hydroxyzin, ist ein wirksamer und selektiv peripherer H₁-Rezeptorantagonist. *In-vitro*-Rezeptorbindungsstudien haben keine messbare Affinität zu anderen als den H₁-Rezeptoren ergeben.

Zusätzlich zu seinen antihistaminischen Wirkungen wurden für Cetirizin antiallergische Aktivitäten beobachtet: Eine Dosis von 10 mg 1- oder 2-mal täglich, hemmt die späte Rekrutierungsphase von Eosinophilen in der Haut und Bindehaut von atopischen Personen nach Allergenexposition.

In Studien an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Cetirizin in Dosierungen von 5 und 10 mg die Quaddel- und Erythembildung stark hemmt, die durch sehr hohe in die Haut eingebrachte Konzentrationen von Histamin provoziert wurde. Ein Zusammenhang zur Wirksamkeit konnte jedoch nicht hergestellt werden.

In einer sechswöchigen, Placebo-kontrollierten Studie an 186 Patienten mit allergischer Rhinitis und gleichzeitig leichtem bis mittelschwerem Asthma führten 10 mg Cetirizin einmal täglich zu einer Verbesserung der Rhinitissymptome ohne eine Veränderung der Lungenfunktion. Diese Studie unterstützt die Sicherheit der Anwendung von Cetirizin bei allergischen Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma.

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde Cetirizin in der hohen Tagesdosis von 60 mg über sieben Tage verabreicht und löste keine statistisch signifikante Verlängerung des QT-Intervalls aus.

In der empfohlenen Dosis bessert Cetirizin nachweislich die Lebensqualität von Patienten mit perennialer und saisonaler allergischer Rhinitis.

Pseudoephedrin ist ein α -Sympathomimetikum und führt über seine vasokonstriktorischen Eigenschaften zu einer Abschwellung der Nasenschleimhäute.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cetirizin wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen im Steady-State betragen etwa 300 ng/ml und werden innerhalb von $1,0 \pm 0,5$ Stunden erreicht. Bei Dosen von 10 mg täglich über 10 Tage wurde keine Anreicherung von Cetirizin beobachtet. Die Verteilung der pharmakokinetischen Parameter wie die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) und die Fläche unter der Kurve (AUC) ist bei menschlichen Probanden unimodal. Cetirizin unterliegt keinem nennenswerten First-Pass-Metabolismus. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei ungefähr 9 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 65 % über die Nieren, hauptsächlich in unveränderter Form. Die Absorption und Elimination von Cetirizin sind dosisunabhängig. Inter- und intraindividuelle Unterschiede sind gering. Bei Niereninsuffizienz kommt es zu einer langsameren Ausscheidung des Wirkstoffes. Cetirizin wird zu 93 % an Plasmaproteine gebunden. Sein Verteilungsvolumen ist klein: ca. 0,5 l/kg. Cetirizin hat über den Bereich von 5 bis 60 mg eine lineare Kinetik.

Ältere Menschen: Nach einer oralen Einzelgabe von 10 mg Cetirizin an 16 ältere Patienten stieg die Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden um etwa 50 % an und die Clearance nahm um 40 % ab. Die Abnahme der Cetirizin-Clearance bei diesen älteren Probanden stand anscheinend in Zusammenhang mit ihrer reduzierten Nierenfunktion.

Maximale Plasmaspiegel von Pseudoephedrin in einer Galenik mit verzögerter Freisetzung werden 2 - 6 Stunden nach Einnahme multipler Dosen erreicht. Der Wirkstoff wird hauptsächlich in unveränderter Form ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate wird erhöht, wenn der pH-Wert

des Urins reduziert wird, und reduziert bei Alkalisierung des Urins. Die Eliminationshalbwertszeit nach mehrfacher oraler Gabe (alle 12 Stunden) liegt bei etwa 9 Stunden.

Es gibt keine Hinweise auf relevante pharmakokinetische Interaktionen zwischen Cetirizin und Pseudoephedrin.

Die folgenden Daten wurden bei 16 Probanden nach oraler Einmalgabe der Kombination Cetirizindihydrochlorid (5 mg) und Pseudoephedrinhydrochlorid (120 mg) als Retardtablette gewonnen:

	Cetirizin 2HCl	Pseudoephedrin HCl
C_{max} [ng/ml]	141	273
t_{max} [h]	1,00	4,08
AUC_t [ng.h/ml]	1198	3470

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Cetirizin/Pseudoephedrin wurden an verschiedenen Tierspezies durchgeführt.

Zur Symptomatik siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen über 6 Monate zeigten Tagesdosen von 40 mg/kg Pseudoephedrin/Cetirizin beim Affen keine toxischen Effekte.

Bei einer systemischen Konzentration, die der humantherapeutischen Konzentration entspricht, wurden in einer 6-Monatsstudie an Ratten toxische Effekte vor allem an der Leber beobachtet, die zum Teil reversibel waren.

Mutagenität

Verschiedene in-vitro- und in-vivo-Studien belegen das fehlende mutagene Potenzial der Kombination Cetirizin/Pseudoephedrin.

Kanzerogenität

Ein tumor erzeugendes Potenzial von Reactine duo kann nicht beurteilt werden, da keine tierexperimentellen Studien mit Pseudoephedrin / Cetirizin vorliegen.

In einem Fütterungsversuch mit Ratten und Mäusen traten nach Gabe von 16 mg/kg/Tag Cetirizin benigne Leberzelltumore bei männlichen Mäusen auf, die auf microsomale Enzyminduktion zurückgeführt wurden.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Kaninchen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes und embryotoxisches Potenzial in einer Dosis von 40 mg/kg/Tag.

Bis zu einer systemischen Konzentration, die der humantherapeutischen Konzentration entspricht, wurden bei Ratten keine negativen Effekte auf die Fertilität und die Entwicklung der neugeborenen Tiere beobachtet, bei Ratten und Kaninchen war die embryo-fetale Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigt.

Aufgrund der geringen systemischen Exposition bei diesen Arten, können diese Ergebnisse nicht als Beleg für die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen berücksichtigt werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

- Hypromellose (E464)
- mikrokristalline Cellulose
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
- Lactose-Monohydrat
- Croscarmellose-Natrium

Überzug:

- Hypromellose (E464)
- Titandioxid (E171)
- Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Reactine Duo ist in PVC/Aclar/Al-Blister verpackt und in Packungen mit 6 Retardtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den regionalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Johnson & Johnson GmbH
Johnson & Johnson Platz 2
41470 Neuss
Tel.: 00800 260 260 00 (kostenfrei)

8. Zulassungsnummer

47100.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:	25. April 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	28. September 2011

10. Stand der Information

Mai 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

spcde-v11-2020-05-reactine duo