

DESALEX® D 2,5 mg – 120 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

(Desloratadina - Sulfato de Pseudoefedrina)

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y FORMA FARMACÉUTICA

DESALEX D 2,5 mg – 120 mg Tabletas de Liberación Prolongada son tabletas de forma oval, en una bicapa azul y blanca, conteniendo 2,5 mg de desloratadina en la capa azul de liberación inmediata y 120 mg de sulfato de pseudoefedrina en la capa blanca de liberación extendida, que es liberada lentamente, lo que permite una administración dos veces al día.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Tableta de Liberación Prolongada de DESALEX D contiene 2,5 mg de desloratadina y 120 mg de sulfato de pseudoefedrina. Cada Tableta de Liberación Prolongada de DESALEX D también contiene hipromelosa, celulosa microcristalina, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio, almidón de maíz, edetato disódico, ácido cítrico, ácido esteárico y Carmín índigo.

3 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

3.1 Lista de Excipientes de Interés Especial

N/A

3.2 Incompatibilidades

N/A

3.3 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada a temperaturas inferiores a 30 °C. Evite la exposición a una temperatura igual o superior a 30°C (86°F). Proteger de la excesiva humedad. Proteger de la luz.

3.4 Instrucciones para Uso y Manipulación y Descarte

N/A

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento sintomático de rinitis alérgica estacional cuando se acompaña de congestión nasal.

4.2 Posología y Método de administración

Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

La dosis recomendada de Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada es una tableta dos veces al día. La tableta

puede tomarse con un vaso de agua, pero debe tragarse entera (sin triturarla, romperla o masticarla). La tableta puede tomarse con o sin alimentos.

Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada no debe utilizarse en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia (ver sección 7).

La duración del tratamiento deberá ser la menor posible y no deberá continuarse después de que los síntomas hayan desaparecido. Es aconsejable limitar el tratamiento a aproximadamente 10 días, ya que durante la administración crónica, la actividad de la pseudoefedrina puede disminuir. Si es necesario, el tratamiento puede mantenerse con sólo desloratadina, una vez que haya mejorado el estado congestivo de la mucosa de las vías respiratorias altas.

5 INFORMACIÓN BÁSICA CORPORATIVA DE SEGURIDAD

5.1 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, los principios activos, o a alguno de los excipientes; a agentes adrenérgicos o a la loratadina.

Dado que Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada contiene pseudoefedrina, también está contraindicada en pacientes que están recibiendo un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o durante las 2 semanas siguientes a la interrupción de dicho tratamiento.

Desalex D Tabletas de liberación prolongada también está contraindicado en pacientes con:

- Glaucoma de ángulo estrecho,
- Retención urinaria,
- Enfermedades cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmia e hipertensión grave,
- Hipertiroidismo,
- Historia de infarto cerebral hemorrágico o con factores de riesgo que podrían aumentar el riesgo de infarto cerebral hemorrágico. Esto es debido a la actividad alfa-mimética de pseudoefedrina en combinación con otros vasoconstrictores tales como bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina, ergotamina. Dihidroergotamina o cualquier otro medicamento descongestionante utilizado con un descongestionante nasal, bien por vía oral o por vía nasal (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, oximetazolina, nafazolina).

5.2 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

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

Los pacientes a partir de 60 años tienen mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas a medicamentos simpaticomiméticos, tales como pseudoefedrina. No se ha establecido en esta población la seguridad y eficacia de la combinación y no hay datos suficientes para dar recomendaciones posológicas adecuadas. Por tanto, la combinación debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 60 años.

Insuficiencia renal o hepática: no se ha establecido la seguridad y eficacia de Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada en pacientes con función renal o hepáticas alteradas y no hay datos suficientes para dar recomendaciones posológicas adecuadas. La combinación no se recomienda para su empleo en pacientes con función renal o hepática

alterada.

Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada, no debe utilizarse en niños menores de 12 años (ver sección 4.2).

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).

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 caso de sobredosis (ver sección 5.7).

Se deberá tener precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes que estén recibiendo digitálicos
- Pacientes con arritmias cardíacas
- Pacientes con hipertensión
- Pacientes con historia de infarto del miocardio, diabetes mellitus, obstrucción del cuello de la vejiga o anamnesis positiva de broncoespasmo.

Utilizar con precaución en pacientes con úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical.

También se deberá tener precaución en pacientes que estén siendo tratados con otros simpaticomiméticos. Estos incluyen:

- Descongestionantes
- Anorexígenos o psicoestimulantes de tipo anfetamínico
- Agentes antihipertensivos
- Antidepresivos tricíclicos y otros antihistamínicos

Se deberá tener precaución en pacientes que padecen migrañas y que están siendo tratados actualmente con alcaloides del ergot vasoconstrictores.

El sulfato de pseudoefedrina conlleva el riesgo de abuso. Dosis crecientes pueden producir toxicidad a largo plazo. Su empleo continuo puede provocar tolerancia, lo que podría dar lugar a un aumento del riesgo de sobredosis. Tras su supresión rápida puede producirse depresión.

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

Se deberá informar a los atletas que el tratamiento con pseudoefedrina podría dar un resultado positivo en el test de dopaje.

La administración de Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada deberá suspenderse 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.

Se pueden producir reacciones cutáneas severas tales como Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG) con productos que contienen pseudoefedrina. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observan signos y síntomas tales como pirexia, eritema o muchas pústulas pequeñas, la administración de esta droga se debe discontinuar y tomar medidas apropiadas si se necesitan.

La desloratadina debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes médicos o familiares de convulsiones. En particular, los niños pequeños pueden ser más susceptibles a desarrollar nuevas convulsiones bajo tratamiento con desloratadina. Los prescriptores pueden considerar discontinuar la desloratadina en pacientes que experimentan una convulsión durante el tratamiento.

5.3 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Sin embargo, no se observaron interacciones o cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de desloratadina en ensayos clínicos con desloratadina en los que administraron conjuntamente eritromicina o ketoconazol.

Los inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO) reversibles e irreversibles pueden provocar reacciones hipertensivas críticas, cuando se usan concomitantemente con medicamentos simpaticomiméticos.

No se recomiendan las siguientes combinaciones:

- Bromocriptina.
- Cabergolina.
- Lisurida, pergolida: Riesgo de vasoconstricción y aumento en la presión arterial.
- Dihidroergotamina, ergotamina, metilergometrina: riesgo de vasoconstricción y aumento en la presión arterial.

Otros vasoconstrictores utilizados como descongestionantes nasales, por vía oral o nasal (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, oximetazolina, nafazolina): riesgo de vasoconstricción.

Los medicamentos simpaticomiméticos reducen el efecto antihipertensivo de α -metildopa, mecamilamina, reserpina, alcaloides de veratrum y guanetidina.

Los antiácidos aumentan la tasa de absorción del sulfato de pseudoefedrina, el caolín la disminuye.

No se ha estudiado la interacción entre Desalex D Tabletas de liberación prolongada y alcohol. Sin embargo, en un ensayo de farmacología clínica, la desloratadina tomada de forma concomitante con alcohol no potenció los efectos perjudiciales del alcohol sobre el comportamiento. No se encontraron diferencias significativas en los resultados del test de desarrollo psicomotor entre grupos de desloratadina y de placebo, tanto si se administraron solos como con alcohol.

Todavía no se ha identificado la enzima responsable del metabolismo de la desloratadina, y por lo tanto, no se pueden excluir completamente algunas interacciones con otros medicamentos. In vivo desloratadina no inhibe el CYP3A4 y estudios in vitro han demostrado que el medicamento no inhibe el CYP2D6 y que no es un sustrato ni un inhibidor de la P-glicoproteína.

5.4 Embarazo y Lactancia

Ni desloratadina ni la combinación de loratadina y pseudoefedrina fueron teratogénicos en estudios con animales. No se ha estudiado la interacción entre Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada y el embarazo; sin embargo la experiencia en un número grande de embarazos de riesgo en seres humanos no revela ningún aumento en la frecuencia de malformaciones en comparación con la incidencia en la población general.

Como los estudios sobre reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos y por las propiedades vasoconstrictoras de pseudoefedrina, Desalex D Tabletas de Liberación Prolongada no debería utilizarse durante el embarazo.

Tanto la desloratadina como la pseudoefedrina se excretan en la leche materna. Se ha notificado con pseudoefedrina disminución en la producción de leche en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto Desalex D Tabletas de liberación prolongada no debería utilizarse en mujeres en período de lactancia.

5.5 Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas con Desalex D Tabletas de liberación prolongada. En ensayos clínicos que evaluaron la capacidad para conducir, no se produjo disminución en pacientes que recibieron desloratadina. Sin embargo, los pacientes deberán ser informados de que muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, lo cual puede afectar a su capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

No es de esperar que el sulfato de pseudoefedrina influya en la actividad psicomotora.

5.6 Efectos Adversos

5.6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

En ensayos clínicos en los que participaron 414 adultos, las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente fueron insomnios (8,9 %), sequedad de boca (7,2% y cefalea (3,1%). Estas y otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla 1: Efectos adversos notificados durante ensayos clínicos para Desalex D Tabletas de liberación prolongada. Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.00$)	
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia.
Poco Frecuentes:	Palpitaciones, contracciones atriales prematuras.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Sequedad de boca, mareo, hiperactividad psicomotora.
Poco Frecuentes:	Hipercinesia, enrojecimiento, sofocos, confusión.
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Visión borrosa, sequedad ocular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: Poco frecuentes:	Faringitis. Rinitis, sinusitis, epistaxis, irritación nasal, rinorrea, garganta seca, hiposmia.
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Pocos frecuentes:	Anorexia, estreñimiento. Dispepsia, náuseas, dolor abdominal, gastroenteritis, heces anormales.
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes:	Disuria, trastorno en la micción, alteración en la frecuencia de micción.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes :	Prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes :	Sed, glucosuria, hiperglucemia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Pocos frecuentes:	Cefalea, fatiga Aumento de la cefalea, escalofríos
Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas
Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Pocos frecuentes:	Insomnio, somnolencia, trastorno del sueño, nerviosismo. Agitación, ansiedad, irritabilidad.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En la tabla 2 se enumeran otras reacciones adversas notificadas muy raramente con desloratadina durante el período de post-comercialización.

Tabla 2: Efectos adversos notificados durante el periodo de post-comercialización con Desloratadina	
Trastornos Psiquiátricos	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia, insomnio, hiperactividad psicomotora, crisis convulsiva.

Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones.
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea.
Trastornos hepatobiliares	Elevaciones de las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina, hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido coniuntivo	Mialgia
Trastornos generales	Reacciones de hipersensibilidad (tales como anafilaxia, angiodema, disnea, prurito, rash y urticaria)

5.6.2 Experiencia Post-Mercadeo

El siguiente evento adverso espontáneo se informó durante la comercialización de desloratadina como producto de un solo ingrediente: aumento del apetito ha sido reportado muy raramente.

Se han reportado casos de reacciones cutáneas severas tales como Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG) con productos que contienen pseudoefedrina.

5.7 Sobredosis

Síntomas: Los síntomas de sobredosis son en su mayoría de naturaleza simpaticomimético. Los síntomas pueden variar desde depresión del SNC (sedación, apnea, disminución del nivel de vigilia, cianosis, coma, colapso cardiovascular) hasta estimulación del SNC (insomnio, alucinaciones, temblores, convulsiones) con posible desenlace fatal. Otros síntomas pueden incluir: cefalea, ansiedad, micción dificultosa, debilidad y tensión muscular, euforia, excitación, fallo respiratorio, arritmias cardíacas, taquicardia, palpitaciones, sed, transpiración, náuseas, vómitos, dolor precordial, mareo, tinnitus, ataxia, visión borrosa e hipertensión o hipotensión. En niños es más probable la estimulación del SNC, como síntomas atropínicos (sequedad de boca, pupilas fijas y dilatadas, enrojecimiento, hipertermia y síntomas gastrointestinales). Algunos pacientes pueden presentar una psicosis tóxica con delirios y alucinaciones.

Tratamiento: En el caso de sobredosis se debe iniciar inmediatamente tratamiento simpaticomimético y de apoyo y mantenerlo durante el tiempo necesario. Se puede proceder a la adsorción de cualquier resto de principio activo que quede en el estómago mediante la administración de carbón activado en suspensión acuosa. Se practicará lavado gástrico con solución de cloruro de sodio fisiológico, particularmente en niños. En adultos se puede utilizar agua corriente. Antes de la siguiente instilación, se debe eliminar la mayor cantidad administrada que sea posible. La desloratadina no se elimina por hemodiálisis y se desconoce si se elimina por diálisis peritoneal. Tras el tratamiento de urgencia, el paciente debe seguir bajo control médico.

El tratamiento de la sobredosis de pseudoefedrina es sintomático y de apoyo. No deben utilizarse estimulantes (analépticos). La hipertensión puede controlarse con un agente de bloqueo del adrenoceptor y la taquicardia con un beta-bloqueante. Para el control de la crisis convulsiva pueden administrarse barbitúricos de acción corta, diazepam o paraldehído. La hiperpirexia puede requerir, especialmente en niños, el tratamiento con compresas de agua tibia o una manta hipodérmica. La apnea se trata con ventilación asistida.

6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

No Aplica

7 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

7.1 Grupo Farmacoterapéutico

DESALEX D contiene un antihistamínico (antagonista H1) y un simpaticomimético.

7.2 Mecanismo de Acción

DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada

Desloratadina es un antagonista tricíclico de histamina de larga acción, con actividad antagonista selectiva para el receptor H1 de histamina. Los datos de unión al receptor indican que, a una concentración de 2 – 3 ng/ mL (7 nanomolar), desloratadina muestra interacción significativa con el receptor humano H1 de histamina. Desloratadina tiene una potencia antihistamínica aproximadamente 3,5 – 20 veces mayor que loratadina in vitro y 2,5 – 4 veces mayor que loratadina en animales. Desloratadina inhibió la liberación de histamina de mastocitos humanos in vitro. Los resultados de un estudio de distribución de tejido radio-marcado en ratas y un radio-ligando para el receptor H1 en cobayos, mostró que desloratadina no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Pseudoefedrina sulfato es una amina simpaticomimética activa por vía oral y ejerce una acción descongestionante en la mucosa nasal. Pseudoefedrina sulfato es reconocida como un agente efectivo para el alivio de la congestión nasal debida a rinitis alérgica. Pseudoefedrina produce efectos periféricos similares a la de la efedrina y efectos centrales similares, pero menos intensos, a los de anfetaminas. Tiene el potencial de efectos secundarios excitatorios.

7.3 Efectos Farmacodinámicos (ej. Subsecciones: Resistencia, Datos de Susceptibilidad In Vitro)

DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada

Ronchas y Habones: Estudios de habones por histamina en la piel humana luego de dosis únicas y repetidas de 5 mg de desloratadina han mostrado que la droga exhibe un efecto antihistamínico a la hora, y esta actividad puede persistir hasta por 24 horas. No hubo evidencia de taquifilaxis de habones en piel inducidos por histamina en el grupo de desloratadina 5 mg durante el período de 28 días de tratamiento.

DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada

Efectos sobre el QTc: En estudios clínicos para DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada, se registraron ECGs en la línea basal y al punto final dentro de 1 a 6 horas de la última dosis. La mayor parte de los ECGs fueron normales en la línea basal y al punto final. No se observaron cambios clínicamente relevantes luego del tratamiento con DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada para ningún parámetro ECG, incluyendo el intervalo QTc.

8.1 Introducción General

N/A

8.2 Absorción y Biodisponibilidad

DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada

En un estudio farmacocinético de dosis única, el tiempo promedio a las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) para desloratadina se produjo a aproximadamente 4-5 horas después de la dosis y se observaron concentraciones plasmáticas máximas promedio (C_{max}) y área bajo la curva de concentración en el tiempo (AUC) de aproximadamente 1,09 ng/ mL y 31,6 ng-h/ mL, respectivamente. En otro estudio farmacocinético, el alimento y el jugo de toronja no tuvieron efecto sobre la biodisponibilidad (C_{max} y AUC) de desloratadina. Para pseudoefedrina, el promedio de T_{max} se produjo a las 6-7 horas después de la dosis y se observaron concentraciones máximas plasmáticas promedio (C_{max}) y área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de aproximadamente 263 ng/ mL y 4588 ng-h/ mL, respectivamente. El alimento no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad (C_{max} y AUC) de desloratadina o pseudoefedrina.

Luego de la administración oral de DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada dosificadas dos veces al día por 14 días en voluntarios sanos normales, se alcanzaron condiciones en estado estable al día 10 para desloratadina, 3-hidroxidesloratadina y pseudoefedrina. Para desloratadina, se observaron concentraciones plasmáticas pico promedio en estado estable (C_{max}) y área bajo la curva de concentración en el tiempo (AUC 0-12h) de aproximadamente 1,7 ng/ mL y 16 ng-h/ mL, respectivamente. Para pseudoefedrina, se observaron concentraciones plasmáticas máximas en estado estable (C_{max}) y AUC (0-12h) de 459 ng/ mL y 4658 ng-h/ mL, respectivamente.

8.3 Distribución

Desloratadina y 3-hidroxidesloratadina están unidas a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 82% a 87% y 85% a 89%, respectivamente. La unión a proteínas de desloratadina y 3-hidroxidesloratadina no se alteró en sujetos con alteración en la función renal.

8.4 Biotransformación

En todas las especies preclínicas, la vía metabólica mayor para desloratadina involucró la hidroxilación en las posiciones 5- y 6- (37-57%), mientras que, en humanos, > 50% de la desloratadina administrada fue excretada como 3-hidroxidesloratadina (no conjugada más el conjugado glucurónido). El metabolismo de desloratadina a 3-hidroxidesloratadina solo se observó con una única preparación de hepatocitos. El metabolismo de desloratadina fue completamente inhibido por 50 µM de quinidina, un inhibidor de CYP2D6.

Las supersomas CYP2D6 produjeron cantidades traza de 3-hidroxidesloratadina (< 1% de los productos totales) y otros productos hidroxilados de desloratadina. Las supersomas de CYP1A1 y CYP2D6 produjeron 5- y 6-hidroxidesloratadina de desloratadina. Estudios in vitro no pudieron identificar de manera concluyente las enzimas humanas responsables de metabolizar desloratadina a 3-hidroxidesloratadina.

Desloratadina, a una concentración de 16,1 µM (el máximo probado) inhibió (> 25%) CYP2C19 y CYP2D6. Desloratadina no inhibió significativamente CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4 a las concentraciones examinadas. Así, la concentración requerida de desloratadina para inhibir significativamente las CYPs es más de 400 veces mayor que la C_{max} plasmática (3,98 a 4,98 ng/ mL) medida después de la administración de una dosis clínica de 5 mg de desloratadina en humanos.

Desloratadina fue investigada por su capacidad para inhibir el flujo de sustratos conocidos de transporte mediado por Pgp. Desloratadina causó una discreta inhibición de flujo de los sustratos de prueba a aproximadamente 17% de la máxima inhibición observada con inhibidores Pgp conocidos. El IC_{50} estimado fue 111 μM , que es más de 9000 veces mayor que C_{max} plasmático de desloratadina, observado después de la administración de una dosis de 5 mg de desloratadina en humanos. Los resultados de estos estudios sugieren que la dosis clínica propuesta de desloratadina no afectará el flujo mediado por Pgp de otras drogas o xenobióticos.

8.5 Metabolismo

DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada

Desloratadina (un metabolito mayor de loratadina) es metabolizada extensamente a 3-hidroxidesloratadina, un metabolito activo, que posteriormente es glucuronizado. El análisis de las concentraciones plasmáticas de desloratadina y 3-hidroxidesloratadina mostraron valores similares de T_{max} y vida media para ambos compuestos.

No se han identificado aun las enzimas responsables para la formación de 3-hidroxidesloratadina.

Datos de estudios clínicos con desloratadina indican que un sub-grupo de la población general tiene una menor capacidad para formar 3-hidroxidesloratadina y son pobres metabolizadores de desloratadina. En estudios farmacocinéticos ($n = 3748$), aproximadamente 6% de los sujetos fueron pobres metabolizadores de desloratadina (definido como un sujeto con una relación AUC de 3-hidroxidesloratadina a loratadina menor de 0,1, o un sujeto con una vida media de desloratadina excediendo 50 horas). Estos estudios farmacocinéticos incluyeron sujetos entre las edades de 2 y 70 años, incluyendo 977 sujetos con edades entre 2 y 5 años, 1575 sujetos con edades entre 6 y 11 años y 1196 sujetos con edades entre 12 y 70 años. No hubo diferencia en la prevalencia de pobres metabolizadores entre los grupos de edad. La frecuencia de pobres metabolizadores fue mayor en negros (17%, $n = 9889$ en comparación con los blancos (2%, $n = 1462$) e hispanos (2%, $n = 1063$). La mediana de exposición (AUC) a desloratadina en los metabolizadores pobres fue aproximadamente 6 veces mayor que en sujetos que no son pobres metabolizadores. Los sujetos que son pobres metabolizadores de desloratadina no pueden ser identificados de manera prospectiva y estarán expuestos a mayores niveles de desloratadina luego de la dosis con las dosis recomendadas de desloratadina. En estos estudios, no se observaron diferencias globales en seguridad entre pobres metabolizadores y metabolizadores normales.

Pseudoefedrina sola, es metabolizada de forma incompleta en el hígado por N-desmetilación a un metabolito inactivo. La droga y su metabolito son excretados en la orina. Aproximadamente 55-96% de una dosis administrada de pseudoefedrina clorhidrato es excretada sin cambios en la orina.

8.6 Eliminación

DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada

Luego de la administración de dosis únicas de DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada (2,5 mg - 120 mg y 5 mg - 40 mg), la vida media promedio plasmática de eliminación de desloratadina fue de aproximadamente 24 horas.

Cuando se administró sola, la vida media promedio de eliminación de pseudoefedrina es de aproximadamente 4-6 horas, dependiente del pH urinario. La vida media de eliminación disminuye con un pH urinario menor de 6 y puede aumentar a un pH urinario mayor de 8.

8.7 Pacientes Geriátricos

En un número limitado de pacientes ≥ 65 años de edad, tratados con DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada (2,5 mg - 120 mg y 5 mg - 40 mg), no se vieron diferencias clínicamente relevantes en eficacia o seguridad comparados con grupos de edades menores.

8.8 Pacientes Pediátricos

No se han realizado estudios con DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada en pacientes pediátricos.

8.9 Disfunción Renal

No se han realizado estudios con DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada en pacientes con disfunción renal.

8.10 Disfunción Hepática

No se realizaron estudios con DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada en pacientes con disfunción hepática.

8.11 Género

DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada

No se observaron diferencias clínicamente significativas relacionadas con el sexo en los parámetros farmacocinéticos de desloratadina, 3-hidroxidesloratadina o pseudoefedrina luego de la administración de DESALEX D Tabletas de Liberación Prolongada.

9 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

No hay estudios en animales o de laboratorio sobre el producto de combinación de desloratadina y pseudoefedrina sulfato para evaluar carcinogénesis, mutagénesis o afectación de la fertilidad.

9.1 Carcinogénesis, Mutagénesis

El potencial carcinogénico de desloratadina fue evaluado usando un estudio de loratadina en ratas y un estudio de desloratadina en ratones. En un estudio de 2 años en ratas, se administró loratadina en la dieta a dosis hasta de 25 mg/kg/día (las exposiciones estimadas a desloratadina y metabolito de desloratadina fueron de aproximadamente 30 veces el AUC en humanos a la dosis diaria oral recomendada). Se observó una incidencia significativamente mayor de tumores hepatocelulares (adenomas y carcinomas combinados) en los machos que recibieron 10 mg/kg/día de loratadina y en machos y hembras que recibieron 25 mg/kg/día de loratadina. La exposición estimada a desloratadina y al metabolito de desloratadina en ratas que recibieron 10 mg/kg de loratadina fueron aproximadamente 7 veces el AUC en humanos a la dosis diaria oral recomendada. No se conoce el significado clínico de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de desloratadina. En un estudio de 2 años con la dieta en ratones, machos y hembras recibieron hasta 16 mg/kg/día y 32 mg/kg/día respectivamente de desloratadina y no mostraron incrementos significativos en la incidencia de ningún tumor. Las exposiciones estimadas a desloratadina y a su metabolito en ratones a estas dosis fueron 12 y 27 veces, respectivamente, el AUC en humanos a la dosis diaria oral recomendada.

En estudios de genotoxicidad con desloratadina, no hubo evidencia de potencial genotóxico en un ensayo de mutación reversa (ensayo de mutagenicidad bacteriana en microsomas mamíferos con *Salmonella/ E. coli*) o en dos ensayos para aberraciones cromosómicas (ensayo clastogénico de linfocito de sangre periférica humana y ensayo de micronúcleo en médula ósea de ratón). No se ha reportado que pseudoefedrina sea mutagénica.

9.2 Afectación de la Fertilidad

No hubo efecto sobre fertilidad femenina en ratas a dosis de hasta 24 mg/kg/día (las exposiciones estimadas a desloratadina y metabolito de desloratadina fueron de aproximadamente 130 veces el AUC en humanos a la dosis diaria oral recomendada). Se presentó una disminución masculina específica en fertilidad, demostrada por tasas reducidas de concepción femenina, disminución del número y motilidad de espermatozoides y cambios testiculares histopatológicos a una dosis oral de 12 mg/kg (las exposiciones estimadas a desloratadina y metabolito de desloratadina fueron de aproximadamente 45 veces el AUC en humanos a la dosis diaria oral recomendada). La desloratadina no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas a una dosis oral de 3 mg/kg/día (las exposiciones a desloratadina y metabolito de desloratadina fueron de aproximadamente 8 veces el AUC en humanos a la dosis diaria oral recomendada).

10 INFORMACIÓN LOCAL

DESALEX D 2,5 mg – 120 mg Tabletas de Liberación Prolongada E.F. 38.806/11



RIF. J-30623432-2