Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0910

BUENOS AIRES, 07 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000797-11-9 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A. representante en la Argentina de SCHERING PLOUGH CORPORATION – USA solicita la aprobación de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada AERIUS D / DESLORATADINA – PSEUDOEFEDRINA SULFATO, Certificado 55.496.

Que los, prospectos deberán adecuarse a la Disposición A.N.M.A.T. Nº 6907/10, correspondiente a Especialidades Medicinales que contengan Pseudoefedrina entre sus principios activos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 73 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AERIUS D / DESLORATADINA - PSEUDOEFEDRINA SULFATO, Forma farmacéutica: comprimidos de liberación modificada, aprobada por Certificado Nº 55.496 y Disposición Nº 1651/10, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A. representante en la Argentina de SCHERING PLOUGH CORPORATION - USA, cuyos textos constan de fojas 33 a 68.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1651/10 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 44, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.496 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000797-11-9

DISPOSICION Nº 0910

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..0..9..1..0.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.496 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH S.A. representante en la Argentina de SCHERING PLOUGH CORPORATION – USA, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AERIUS D / DESLORATADINA – PSEUDOEFEDRINA SULFATO.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1651/10, Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005408-08-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1651/10.-	Prospectos de fs. 33 a 68, corresponde desglosar de fs. 33 a 44.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH S.A. representante en la Argentina de SCHERING PLOUGH CORPORATION – USA, Titular del Certificado de Autorización Nº 55.496 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...07 FEB 2011.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000797-11-9

DISPOSICIÓN Nº 0910

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0910

AERIUS*D

Desloratadina

Sulfato de Pseudoefedrina

Comprimidos de Liberación modificada

Venta bajo receta **Industria Canadiense**

FÓRMULA:

Cada comprimido de **AERIUS* D** contiene: DESLORATADINA 2,50 mg; PSEUDOEFEDRINA SULFATO 120,00 mg; Celulosa microcristalina 165,85 mg; Hipromelosa 105,00 mg; Povidona 18,00 mg; Dióxido de silicio 5,00 mg; Estearato de magnesio (grado vegetal) 2,50 mg; Almidón de maíz 18,00 mg; Edetato disódico 5,00 mg; Ácido cítrico 5,00 mg; Ácido esteárico (derivado vegetal) 3,00 mg; Colorante índigo carmín (E132) 0,15 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihistamínico – antagonista H1. Código ATC: R06A X27. Descongestivo nasal por vía sistémica. Código ATC: R01BA52.

INDICACIONES:

AERIUS* D Comprimidos de liberación modificada está indicado para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional cuando está acompañada de congestión nasal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La desloratadina es un antihistamínico no sedante, de acción prolongada, con actividad antagonista selectiva de los receptores periféricos H1. La droga ha demostrado actividad antialérgica, antihistamínica y antiinflamatoria.

Después de la administración oral, la desloratadina bloquea selectivamente los receptores periféricos de la histamina H1, porque la sustancia no penetra en el sistema nervioso central (SNC).

Además de la actividad antihistamínica, la desloratadina ha demostrado propiedades antialérgicas y antiinflamatorias en diversos estudios *in vitro* (llevados a cabo principalmente en células de origen

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

humano) e *in vivo.* Los mismos han evidenciado que la sustancia inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 a partir de los mastocitos / basófilos humanos, como así también la expresión de la molécula de adhesión P-selectina sobre las células endoteliales. En un estudio clínico con dosis múltiples, en el que se administraron dosis diarias de hasta 20 mg de desloratadina durante 14 días, no se observaron efectos cardiovasculares estadísticamente o clínicamente pertinentes. En un estudio farmacológico clínico, en el que se administró desloratadina a la dosis de 45 mg por día (nueve veces la dosis clínica) durante diez días, no se observó una prolongación del intervalo QTc.

La desloratadina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central. A la dosis recomendada de 5 mg diarios, no se detectó un exceso en la incidencia de somnolencia en comparación con placebo. La desloratadina, aún a la dosis de 7,5 mg por día, no afectó el desempeño psicomotor en los ensayos clínicos. Una dosis única de desloratadina de 5 mg no afectó las mediciones estándares de desempeño durante el vuelo, incluyendo la exacerbación de la somnolencia o las tareas vinculadas al vuelo.

No se observaron cambios clínicamente pertinentes en las concentraciones plasmáticas de desloratadina en los estudios de interacciones farmacológicas con dosis múltiples, realizados con ketoconazol, eritromicina, azitromicina, fluoxetina y cimetidina.

En estudios clínicos farmacológicos, la administración concomitante de desloratadina con alcohol no incrementó el deterioro en el desempeño inducido por el alcohol, ni aumentó la somnolencia. No se encontraron diferencias significativas en los resultados de las pruebas psicomotoras entre los grupos que recibieron desloratadina y placebo, cuando dichas sustancias se administraron solas o concomitantemente con alcohol.

El sulfato de pseudoefedrina es un agente simpaticomimético con una actividad fundamentalmente α-mimética en comparación con la actividad β.

Tras su administración oral, el sulfato de pseudoefedrina produce un efecto descongestivo nasal debido a su acción vasoconstrictora. Ejerce un efecto simpaticomimético indirecto debido principalmente a la liberación de mediadores adrenérgicos desde las terminaciones nerviosas postganglionares. La administración oral de pseudoefedrina a la dosis recomendada puede provocar otros efectos simpaticomiméticos, tales como aumento de la presión arterial, taquicardia o manifestaciones de excitación del sistema nervioso central.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

La seguridad y la eficacia clínica de **AERIUS* D Comprimidos** de liberación modificada se evaluó en dos ensayos clínicos de grupos paralelos, de distribución aleatoria, multicéntrico, durante 2 semanas, en los que participaron 1.248 pacientes de 12 a 78 años con rinitis alérgica estacional, 414 de los cuales recibieron **AERIUS* D Comprimidos**. En ambos ensayos, la eficacia antihistamínica de **AERIUS* D Comprimidos**, medida mediante la puntuación de síntomas totales, excluyendo congestión nasal, era significativamente mayor que la de la pseudoefedrina sola durante el período de tratamiento de 2 semanas. Además, la eficacia descongestiva de **AERIUS* D Comprimidos**, medida por obstrucción/congestión nasal, era significativamente mayor que la de la desloratadina sola durante el período de tratamiento de 2 semanas.

No se observaron diferencias significativas en la eficacia de **AERIUS* D Comprimidos** entre los subgrupos de pacientes definidos por sexo, edad o raza.

FARMACOCINÉTICA:

Desloratadina y pseudoefedrina: En un estudio farmacocinético de dosis únicas con **AERIUS* D Comprimidos**, las concentraciones plasmáticas de la desloratadina se pudieron detectar antes de transcurridos 30 minutos de su administración. En un estudio de farmacocinética de dosis únicas con desloratadina, se observó que el promedio del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax) se produjo aproximadamente 4-5 horas después de la administración de la dosis y, el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) fueron de aproximadamente 1,09 ng/ml y 31,6 ng.hr/ml, respectivamente. En otro estudio de farmacocinética, los alimentos y el jugo de pomelo no tuvieron efecto en la biodisponibilidad (Cmax y AUC) de la desloratadina. Para la pseudoefedrina, se observó que el promedio del Tmax se produjo entre 6-7 horas después de la administración de la dosis y la media de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) fueron de aproximadamente 263 ng/ml y 4.588 ng.hr/ml, respectivamente. Los alimentos no ejercieron efecto alguno sobre la biodisponibilidad (Cmax y AUC) de la desloratadina y la pseudoefedrina. La vida media de la desloratadina es de 27,4 horas, y la vida media aparente de la pseudoefedrina es de 7,9 horas.

Después de la administración oral de los comprimidos de liberación prolongada de **AERIUS* D Comprimidos** dos veces por día durante 14 días a voluntarios sanos, se alcanzaron condiciones de nivel estable el día 10 para la desloratadina, la 3-hidroxidesloratadina y la pseudoefedrina. Para la

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

desloratadina, se observó que el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) en estado de equilibrio plasmático, y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC 0-12 horas) fueron de aproximadamente 1,7 ng/ml y 16 ng.hr/ml, respectivamente. Para la pseudoefedrina, se observó que el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) en estado de equilibrio plasmático y el AUC (0-12 horas) fueron de 459 ng/ml y 4.658 ng.hr/ml, respectivamente.

La desloratadina y la 3-hidroxidesloratadina se fijan a las proteínas plasmáticas aproximadamente de un 82% a un 87% y de un 85% a un 89%, respectivamente. No se alteró la fijación a las proteínas de la desloratadina y de la 3-hidroxidesloratadina en sujetos con disfunción renal.

La desloratadina (el metabolito principal de la loratadina) es ampliamente metabolizada a 3-hidroxidesloratadina, un metabolito activo, que posteriormente es glucuronizado. El análisis de las concentraciones plasmáticas de la desloratadina y la 3-hidroxidesloratadina mostró una Tmax y valores de la vida media similares para ambos compuestos.

No se han identificado la(s) enzima(s) responsable(s) por la formación de la 3-hidroxidesloratadina.

Los datos de los estudios clínicos con desloratadina indican que un subgrupo de la población general tiene menor habilidad para formar 3-hidroxidesloratadina, y que escasamente metabolizan la desloratadina. En los estudios farmacocinéticos (n= 3748), aproximadamente el 6% de los sujetos tenían una menor habilidad para metabolizar la desloratadina (definido como una persona con una relación entre el AUC de la 3-hidroxidesloratadina y el AUC de la desloratadina menor a 0,1 o una persona con una vida media de desloratadina mayor a 50 horas). Estos estudios farmacocinéticos incluyeron sujetos entre 2 y 70 años de edad, 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 diferencias en la preponderancia de los sujetos con menor habilidad metabolizadora entre los distintos grupos de edad. La frecuencia de la menor habilidad metabolizadora fue mayor en las personas de raza negra (17%, n=988) comparados con los blancos (2%, n=1462) y los hispanos (2%, n=1063). La exposición media (AUC) a la desloratadina de los sujetos con menor capacidad metabolizadora fue de aproximadamente 6 veces mayor que en los sujetos que no lo eran.

Los sujetos con menor capacidad metabolizadora de la desloratadina no pueden ser identificados prospectivamente y debido a ello serán expuestos a niveles altos de desloratadina después de la administración de la dosis recomendada de desloratadina. En estos estudios, no se observaron diferencias generales en la seguridad entre las personas que tenían una habilidad metabolizadora menor y normal.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

La pseudoefedrina sola, se metaboliza en el hígado en forma incompleta por N-demetilación a un metabolito inactivo. El fármaco y su metabolito se excretan en la orina. Entre el 55% y el 96% de una dosis administrada de clorhidrato de pseudoefedrina se excreta sin cambios en la orina.

Después de la administración de dosis únicas de los comprimidos de liberación prolongada de **AERIUS* D**, el promedio de la vida media de eliminación plasmática de la desloratadina fue de aproximadamente 24 horas.

Cuando se la administra sola, el promedio de la vida media de eliminación de la pseudoefedrina es de aproximadamente 4-6 horas lo que depende del pH de la orina. La vida media de eliminación se reduce si el pH de la orina es menor a 6 y puede aumentar si el pH es mayor a 8.

El principio activo y su metabolito se excretan en la orina; el 55-75% de la dosis administrada se excreta sin modificar. En orina ácida (pH5) aumenta la velocidad de excreción y disminuye la duración de la acción. En caso de alcalinización de la orina se produce una reabsorción parcial. Un estudio de interacción entre componentes demostró que la exposición (Cmax y AUC) de la pseudoefedrina tras la administración de pseudoefedrina sola fue bioequivalente a la exposición de pseudoefedrina tras la administración de **AERIUS* D Comprimidos**. Por lo tanto, la absorción de pseudoefedrina no se ve afectada por la formulación de **AERIUS* D.**

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Adultos y adolescentes (≥12 años de edad): La dosis recomendada de **AERIUS* D Comprimidos** es de un comprimido, dos veces por día. El comprimido puede tomarse con un vaso de agua, pero debe tragarse entero (sin triturarlo, masticarlo o romperlo). Puede administrarse con o sin alimentos. **AERIUS* D** no debe utilizarse en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Período de tratamiento máximo: 5 días en adultos y niños.

Si es necesario, el tratamiento puede mantenerse con desloratadina sola, una vez que haya mejorado el estado congestivo de la mucosa de las vías respiratorias altas.

CONTRAINDICACIONES:

AERIUS* D está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes, a los agentes adrenérgicos o a la loratadina.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.601

AERIUS* D también está contraindicado en pacientes que están recibiendo un tratamiento con IMAO o durante las 2 semanas siguientes a la interrupción de dicho tratamiento. Asimismo, **AERIUS* D** 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 factores de riesgo que podrían aumentar el riesgo de infarto cerebral hemorrágico.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

No exceder la dosis recomendada y la duración del tratamiento.

Los pacientes a partir de 60 años tienen mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas a medicamentos simpaticomiméticos, tales como la 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 lo 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 **AERIUS* D Comprimidos** en pacientes con disfunción renal o hepática, y al no haber datos suficientes para brindar recomendaciones posológicas adecuadas, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. **AERIUS* D Comprimidos** no debe utilizarse en niños menores de 12 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento con **AERIUS* D Comprimidos** si presentan hipertensión, taquicardia, palpitaciones o arritmias cardíacas, náuseas o cualquier signo neurológico, tales como cefalea o agravamiento de la cefalea.

Las aminas simpaticomiméticas pueden provocar estimulación del sistema nervioso central con convulsiones o colapso cardiovascular acompañado de hipotensión. Es más probable que se produzcan estos efectos en los niños, los ancianos, y en los casos de sobredosis.

AERIUS* D Comprimidos no se debe administrar a pacientes de 40 años de edad o mayores que padezcan afecciones cardíacas o hipertensión arterial. Se deberán extremar las precauciones en los pacientes que estén recibiendo digitálicos; los pacientes con arritmias cardíacas; los pacientes hipertensos; los pacientes con historia de infarto de miocardio, diabetes mellitus, obstrucción del cuello de la vejiga o anamnesis positiva de broncospasmo. Asimismo, **AERIUS* D Comprimidos** debe utilizarse con precaución en pacientes con úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical.

ELIZABET RIVAS

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BUCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

También se deberán extremar las precauciones en pacientes que estén recibiendo otros simpaticomiméticos, tales como descongestivos, anorexígenos o psicoestimulantes de tipo anfetamínico, agentes antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos, y otros antihistamínicos.

Se aconseja vigilar a los pacientes que padecen migrañas y que están recibiendo alcaloides del cornezuelo de centeno.

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. El tratamiento con pseudoefedrina podría dar un resultado positivo en el test de dopaje.

La administración de **AERIUS* D Comprimidos** 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias: No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias durante el uso de **AERIUS* D Comprimidos.** En raras oportunidades se observó somnolencia, lo cual podría afectar la capacidad de conducir o de operar maquinarias.

Interacciones farmacológicas: No se llevaron a cabo estudios de interacciones. Tampoco se observaron interacciones o cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de la desloratadina cuando se la administró conjuntamente con eritromicina o ketoconazol en el marco de los ensayos clínicos.

Los IMAO pueden provocar riesgo de vasoconstricción y aumento de la presión arterial. La administración concomitante con medicamentos simpaticomiméticos puede provocar reacciones hipertensivas críticas.

Durante la terapia con **AERIUS* D Comprimidos**, no se recomienda el uso concomitante de bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, dihidroergotamina, ergotamina y metilergometrina, debido al riesgo de vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

FOLIO 40

También se desaconseja el uso concomitante de otros vasoconstrictores como los descongestivos nasales por vía oral o nasal, tales como la fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, oximetazolina, etc. Los agentes simpaticomiméticos reducen el efecto antihipertensivo de la α-metildopa, mecamilamina, resperpina, 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 **AERIUS* D Comprimidos** y el 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 los grupos que recibieron desloratadina y 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*, la desloratadina no inhibe el CYP3A4. Los 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad y teratogénesis: Se evaluó el potencial carcinogénico de la desloratadina usando un estudio de loratadina en ratas y un estudio de desloratadina en ratones. En un estudio de dos años en ratas, se administró loratadina en la dieta en dosis de hasta 25 mg/kg/día (las exposiciones estimadas de la desloratadina y de su metabolito fueron de aproximadamente 30 veces el AUC en humanos a la dosis oral diaria recomendada). Se observó una incidencia significativamente mayor de tumores hepatocelulares (adenomas y carcinomas combinados) en los machos a los que se les administraron 10 mg/kg/día de loratadina, y en los machos y las hembras a los que se les administraron 25 mg/kg/día de loratadina. Las exposiciones estimadas de la desloratadina y de su metabolito en las ratas a las que se les administraron 10 mg/kg/día de loratadina fueron de aproximadamente 7 veces el AUC en humanos a la dosis oral diaria recomendada. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de la desloratadina. En un estudio alimenticio de dos años en ratones, machos y hembras a los que se administraron hasta 16 mg/kg/día y 32 mg/kg/día, respectivamente, no se observaron aumentos importantes en la incidencia de ningún tumor. Las exposiciones estimadas de la desloratadina y de su metabolito en los ratones a los que se administraron estas dosis fueron de 12 y 27 veces, respectivamente, el AUC en humanos a la dosis oral diaria recomendada.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.601

No hubo evidencia de potencial genotóxico en los estudios de genotoxicidad con desloratadina, en un ensayo de mutación reversa (ensayo de mutagénesis bacteriana de microsomas de mamíferos en *Salmonella / E. coli*) o en dos ensayos para detectar aberraciones cromosómicas (ensayo de clastogénesis en linfocitos humanos de sangre periférica y un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratones). No se informaron casos de mutagenicidad con pseudoefedrina.

No se observaron efectos en la fertilidad de las ratas hembras en dosis de hasta 24 mg/kg/día (las exposiciones estimadas de la desloratadina y de su metabolito fueron de aproximadamente 130 veces el AUC en humanos a la dosis oral diaria recomendada). Con una dosis oral de 12 mg/kg se produjo una reducción específica en la fertilidad de los machos, lo que se comprobó por una reducción en las tasas de concepción de las hembras, la reducción de la cantidad y de la motilidad de los espermatozoides y cambios histopatológicos testiculares (las exposiciones estimadas de la desloratadina y de su metabolito fueron de aproximadamente 45 veces el AUC en humanos a la dosis oral diaria recomendada). No hubo efectos en la fertilidad de las ratas con una dosis oral de 3 mg/kg/día (las exposiciones estimadas de la desloratadina y de su metabolito fueron de aproximadamente 8 veces el AUC en humanos a la dosis oral diaria recomendada).

Uso durante el embarazo: Ni la desloratadina ni la combinación de loratadina y pseudoefedrina fueron teratogénicas en estudios con animales. No se ha establecido la seguridad de **AERIUS* D Comprimidos** durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso durante el período de gestación.

Uso durante la lactancia: Tanto la desloratadina como la pseudoefedrina se excretan en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **AERIUS* D Comprimidos** durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:

Se estudió la seguridad de **AERIUS* D Comprimidos** en 414 pacientes que recibieron los comprimidos de liberación prolongada, dos veces por día, durante hasta dos semanas. La mayoría de los eventos adversos que se presentaron después del tratamiento con **AERIUS* D Comprimidos** fueron similares en tipo y frecuencia a los observados en pacientes tratados con pseudoefedrina sola. Los eventos adversos reportados por ≥2% de los pacientes se enumeran en la **Tabla 1**, siendo insomnio (8,9%), sequedad de boca (7,2%) y cefalea (3,1%) los informados con mayor frecuencia.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

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

Tabla 1: Reacciones adversas informadas durante los ensayos clínicos con AERIUS® D Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, < 1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, < 1/100); raras (≥1/10.000, < 1/1.000); muy raras (<1/10.000)	
Trastornos cardiacos Frecuentes: Poco frecuentes:	 Taquicardia. Palpitaciones, contracciones atriales prematuras.
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Poco frecuentes:	 Sequedad de boca, mareo, hiperactividad psicomotora. Hiperquinesia, rubor, oleadas de calor, 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: Poco 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 la 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 la administración Frecuentes: Poco frecuentes:	 Cefalea, fatiga. Aumento de la cefalea, escalofríos.
Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes:	 Aumento de enzimas hepáticas.
Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Poco frecuentes:	 Insomnio, somnolencia, trastorno del sueño, nerviosismo. Agitación, ansiedad, irritabilidad.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.50

En la **Tabla 2** se enumeran otras reacciones adversas notificadas muy raramente con desloratadina durante el período de poscomercialización.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas durante el período de poscomercialización con desloratadina	
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, insomnio, hiperactividad psicomotora, crisis convulsivas.
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones.
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea.
Trastornos hepatobiliares	Elevaciones de enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, hepatitis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia.
Trastornos generales	Reacciones de hipersensibilidad (tales como anafilaxia, angioedema, disnea, prurito, exantema y urticaria).

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

En caso de sobredosis, luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y de haber descartado ciertos procedimientos contraindicados, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 minutos después del carbón activado). Se recomienda el tratamiento sintomático y de sostén.

No deben utilizarse estimulantes (analépticos). La hipertensión puede controlarse con un agente de bloqueo del adrenoreceptor y la taquicardia con un beta-bloqueante. Para el control de las crisis convulsivas pueden administrarse barbitúricos de acción corta, diazepam o parealdehído. La

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

hiperpirexia puede requerir, especialmente en niños, el tratamiento con compresas de agua tibia o una manta hipotérmica.

La apnea se trata con ventilación asistida. La desloratadina no se elimina por hemodiálisis; se desconoce si la droga se elimina por diálisis peritoneal.

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 10 comprimidos de liberación modificada.

Conservar a una temperatura menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.496.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Elaborado por Patheon, Inc., Whitby Operations, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, Canadá L1N 5Z5, Canadá.

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 1750, Florida, Prov. de Buenos Aires.

Fraccionado y acondicionado en Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.

*Marca Registrada - 03/08

Fecha última revisión: Disposición 1651 del 09/Abr/2010

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601