

COMPOSICIÓN**Cada 100mL contiene:**Desloratadina 50mg
Excipientes c.s.**Cada 5mL contiene:**Desloratadina 2.5mg
Excipientes c.s.**INDICACIONES**

FRENALER® está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad para el alivio de los síntomas asociados con:

- Rinitis alérgica
- Urticaria

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad)

La dosis recomendada de **FRENALER®** es 10 ml (5 mg) de jarabe una vez al día.

Población pediátrica

El médico debe tener en cuenta que la mayoría de los casos de rinitis en menores de 2 años de edad son de origen infeccioso (ver advertencias y precauciones) y que no hay datos que apoyen el tratamiento de la rinitis infecciosa con **FRENALER®**.

Niños de 1 a 5 años de edad: 2,5 ml (1,25 mg) de **FRENALER®** jarabe una vez al día. Niños de 6 a 11 años de edad: 5 ml (2,5 mg) de **FRENALER®** jarabe una vez al día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **FRENALER®** 0,5 mg/ml jarabe en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

La experiencia sobre el uso de desloratadina en niños de 1 a 11 años de edad y adolescentes de 12 a 17 años de edad en ensayos clínicos de eficacia es limitada (ver reacciones adversas y propiedades farmacodinámicas).

La rinitis alérgica intermitente (presencia de síntomas durante menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas) debe ser tratada según la evaluación de la historia de la enfermedad del paciente, pudiéndose interrumpir el tratamiento después de la resolución de los síntomas y reiniciarse si vuelven a aparecer.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a desloratadina, loratadina o algún excipiente de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Población pediátrica

En niños menores de 2 años de edad, el diagnóstico de la rinitis alérgica es especialmente difícil de distinguir de otras formas de rinitis. Deben considerarse la ausencia de infección del tracto respiratorio superior o de anomalías estructurales, así como la historia del paciente, exámenes físicos y pruebas de laboratorio y cutáneas adecuadas.

Aproximadamente el 6 % de los adultos y niños entre 2 y 11 años de edad son fenotípicamente metabolizadores lentos de desloratadina y muestran una exposición más alta (ver propiedades farmacocinéticas). La seguridad de desloratadina en niños de 2 a 11 años de edad que son metabolizadores lentos es la misma que en niños que son metabolizadores normales. Los efectos de desloratadina en metabolizadores lentos < 2 años de edad no han sido estudiados. En caso de insuficiencia renal severa, **FRENALER®** deberá utilizarse con precaución (ver propiedades farmacocinéticas). Este medicamento contiene sorbitol; Por ello, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en ensayos clínicos con desloratadina en los que se administraron conjuntamente eritromicina o ketoconazol (ver propiedades farmacocinéticas)

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

En un ensayo de farmacología clínica, desloratadina comprimidos tomado de forma concomitante con alcohol no potenció los efectos deteriorantes del alcohol sobre el comportamiento (ver propiedades farmacodinámicas). Sin embargo, se han notificado casos de intolerancia al alcohol e intoxicación durante el uso después de la comercialización. Por lo tanto, se recomienda precaución si se toma de forma concomitante con alcohol.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES**Embarazo**

La gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) indican que desloratadina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver datos preclínicos). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **FRENALER®** durante el embarazo.

Lactancia

Se ha detectado desloratadina en recién nacidos lactantes de madres tratadas. Se desconoce el efecto de desloratadina en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con **FRENALER®** tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad masculina y femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **FRENALER®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante en base a los ensayos clínicos. Se debe informar a los pacientes de que la mayoría de las personas no experimentan somnolencia. Sin embargo, como existe variabilidad individual en la respuesta a todos los medicamentos, se recomienda aconsejar a los pacientes que no desempeñen actividades que requieran un estado de alerta mental, como conducir un vehículo motorizado o utilizar máquinas, hasta que hayan establecido su propia respuesta al medicamento

REACCIONES ADVERSAS**Población pediátrica**

En ensayos clínicos en población pediátrica, la formulación de desloratadina en jarabe se administró a un total de 246 niños de edades comprendidas entre 6 meses y 11 años. La incidencia global de las reacciones adversas en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de desloratadina y placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, las reacciones adversas más frecuentes notificadas por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). En un estudio adicional, no se observaron reacciones adversas en pacientes entre 6 y 11 años tras una dosis única de 2,5 mg de desloratadina jarabe.

En un ensayo clínico con 578 pacientes adolescentes, de 12 a 17 años de edad, la reacción adversa más frecuente fue cefalea; ésta se produjo en el 5,9 % de los pacientes tratados con desloratadina y en el 6,9 % de los pacientes que recibieron placebo.

Adultos y adolescentes

A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se notificaron reacciones adversas con desloratadina en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes, notificadas con una incidencia superior al grupo placebo, fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con frecuencia superior al placebo y otras reacciones adversas notificadas después de la comercialización se enumeran en la siguiente tabla. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ver cuadro Anexo 1

Población pediátrica

Otras reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos después de la comercialización, con una frecuencia no conocida, incluyeron QT prolongado, arritmia y bradicardia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a nuestro Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Siegfried SAC, farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe

SOBREDOSIS

El perfil de reacciones adversas asociado a la sobredosis, observado durante el uso después de la comercialización, es similar al observado a dosis terapéuticas, pero la magnitud de los efectos puede ser mayor.

Tratamiento

En caso de producirse sobredosis, se deberán considerar las medidas habituales para eliminar el principio activo no absorbido. Se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.

Desloratadina no se elimina por hemodiálisis; se desconoce si puede ser eliminada por diálisis peritoneal.

Síntomas

Basado en un ensayo clínico con dosis múltiples en adultos y adolescentes, en el que se administraron hasta 45 mg de desloratadina (nueve veces la dosis clínica), no se observaron efectos clínicamente relevantes.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas asociado a la sobredosis, observado durante el uso después de la comercialización, es similar al observado a dosis terapéuticas, pero la magnitud de los efectos puede ser mayor.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antihistamínicos – antagonista H1

Adultos y adolescentes

En un ensayo clínico con dosis múltiple, en adultos y adolescentes, en el cual se administraron hasta 20 mg de desloratadina al día durante 14 días, no se observaron efectos cardiovasculares estadística o clínicamente relevantes. En un ensayo de farmacología clínica, en adultos y adolescentes, en el cual desloratadina se administró en adultos a una dosis de 45 mg al día (nueve veces la dosis clínica) durante diez días, no se observó prolongación del intervalo QTc.

La desloratadina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central. En ensayos clínicos controlados, a la dosis recomendada de 5 mg al día en adultos y adolescentes, no hubo aumento de la incidencia de somnolencia en comparación con placebo. En ensayos clínicos, desloratadina comprimidos administrado a una dosis diaria única de 7,5 mg en adultos y adolescentes no afectó a la actividad psicomotriz. En un estudio de dosis única realizado en adultos, desloratadina 5 mg no afectó a las medidas estándar relativas a la capacidad de realización del vuelo incluyendo la exacerbación de la somnolencia subjetiva o tareas relacionadas con el vuelo.

En ensayos de farmacología clínica en adultos, la coadministración con alcohol no aumentó el deterioro inducido por el alcohol en el comportamiento, ni aumentó la somnolencia. No se hallaron diferencias significativas en los resultados de las pruebas psicomotoras entre los grupos de desloratadina y placebo, tanto si se administraba sola o con alcohol. En ensayos de interacción con ketoconazol y eritromicina en dosis múltiple, no se observaron cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de desloratadina. En pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica, desloratadina comprimidos fue eficaz en el alivio de síntomas tales como estornudos, rinoresaca y picor nasal, así como escozor, lagrimeo y enrojecimiento ocular y picor de paladar. Desloratadina controló eficazmente los síntomas durante 24 horas. La eficacia de desloratadina comprimidos no se ha demostrado claramente en ensayos con pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad. Además de las clasificaciones establecidas de estacional y perenne, la rinitis alérgica se puede clasificar alternativamente como rinitis alérgica intermitente y rinitis alérgica persistente según la duración de los síntomas. La rinitis alérgica intermitente se define como la presencia de síntomas durante menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas. La rinitis alérgica persistente se define como la presencia de síntomas durante 4 o más días a la semana y durante más de 4 semanas. Desloratadina comprimidos fue eficaz en aliviar la carga de rinitis alérgica estacional tal y como

FARMACODINAMICAS

Mecanismo de acción

Desloratadina es un antagonista de la histamina de acción prolongada, no sedante, con una actividad antagonista selectiva en el receptor H1 periférico. Después de la administración oral, desloratadina bloquea selectivamente los receptores H1 periféricos de la histamina porque la sustancia no penetra en el sistema nervioso central.

Desloratadina ha demostrado propiedades antialérgicas en estudios in vitro. Estas incluyen la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 de las células cebadas/basófilos humanos, así como la inhibición de la expresión de la molécula de adhesión P-selectina en las células endoteliales. Todavía está por confirmar la relevancia clínica de estas observaciones.

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

La eficacia de **FRENALER**[®] jarabe no se ha investigado en ensayos independientes en pediatría. No obstante, la seguridad de desloratadina en la formulación de jarabe, que contiene la misma concentración de desloratadina que **FRENALER**[®] jarabe, se demostró en tres ensayos pediátricos.

Niños entre 1 y 11 años de edad, que eran candidatos para terapia antihistamínica recibieron una dosis diaria de desloratadina de 1,25 mg (de 1 a 5 años de edad) ó 2,5 mg (de 6 a 11 años de edad). El tratamiento fue bien tolerado según los informes obtenidos de análisis clínicos, signos vitales y datos del intervalo ECG, incluyendo QTc. Cuando se administran las dosis recomendadas, las concentraciones plasmáticas de desloratadina (ver propiedades farmacocinéticas) fueron similares en las poblaciones pediátrica y adulta. Así, ya que el curso de la rinitis alérgica/urticaria idiopática crónica y el perfil de la desloratadina son similares en pacientes adultos y pediátricos, los datos de eficacia de la desloratadina en adultos pueden extrapolarse a la población pediátrica.

La eficacia de **FRENALER**[®] jarabe no se ha investigado en ensayos pediátricos en niños menores de 12 años de edad.

muestra la puntuación total del cuestionario de calidad de vida en rino-conjuntivitis. La mayor mejora se observó en las áreas de los problemas prácticos y en las actividades diarias limitadas por los síntomas. Se estudió la urticaria idiopática crónica como modelo clínico de afecciones que cursan con urticaria, ya que la fisiopatología subyacente es similar, con independencia de su etiología, y porque se puede reclutar a los pacientes crónicos más fácilmente de forma prospectiva. Como la liberación de histamina es un factor causal en todas las enfermedades con urticaria, se espera que desloratadina sea eficaz en el alivio sintomático de otras afecciones que cursan con urticaria, además de la urticaria idiopática crónica, tal y como se recomienda en las directrices clínicas. En dos ensayos controlados con placebo de seis semanas de duración en pacientes con urticaria idiopática crónica, Desloratadina fue eficaz en el alivio del prurito y en la disminución del tamaño y número de ronchas cutáneas al final del primer intervalo de dosificación. En cada ensayo, los efectos se mantuvieron durante el intervalo de dosis de 24 horas. Como en el caso de ensayos con otros antihistamínicos en urticaria idiopática crónica, se excluyó a la minoría de pacientes que fueron identificados como no respondedores a los antihistamínicos. Se observó una mejora en el prurito de más del 50 % en el 55 % de los pacientes tratados con desloratadina en comparación con el 19 % de los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con Desloratadina también redujo significativamente la interferencia con la relación entre el sueño y la vigilia, medida mediante una escala de cuatro valores utilizada para evaluar estas variables.

FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Las concentraciones plasmáticas de desloratadina se pueden detectar antes de transcurridos 30 minutos de la administración de desloratadina en adultos y adolescentes. Desloratadina se absorbe bien alcanzándose la concentración máxima después de aproximadamente 3 horas; la semivida de eliminación es de aproximadamente 27 horas. El grado de acumulación de desloratadina fue coherente con su semivida (aproximadamente 27 horas) y con una frecuencia de dosificación de una vez al día. La biodisponibilidad de la desloratadina fue proporcional a la dosis en el intervalo de 5 mg a 20 mg.

En una serie de ensayos clínicos y farmacocinéticos, el 6 % de los sujetos alcanzó una concentración más alta de desloratadina. La prevalencia de este fenotipo metabolizador lento fue similar en

adultos (6 %) y en sujetos pediátricos de 2 a 11 años de edad (6 %), y mayor en Raza negra (18 % adultos, 16 % pediátricos) que en Caucásicos (2 % adultos, 3 % pediátricos) en ambas poblaciones.

En un estudio farmacocinético de dosis múltiple realizado con la formulación en comprimidos en sujetos adultos sanos, cuatro sujetos resultaron ser metabolizadores lentos de desloratadina. Estos sujetos tuvieron una C max alrededor de 3 veces más alta después de aproximadamente 7 horas con una semivida de eliminación de aproximadamente 89 horas.

Se observaron parámetros farmacocinéticos similares en un estudio farmacocinético de dosis múltiple realizado con la formulación en jarabe en sujetos metabolizadores lentos pediátricos de 2 a 11 años de edad diagnosticados con rinitis alérgica. La exposición (AUC) a desloratadina fue alrededor de 6 veces más alta y la C max fue alrededor de 3 a 4 veces más alta a las 3 - 6 horas con una semivida de eliminación de aproximadamente 120 horas. La exposición fue la misma en adultos y en metabolizadores lentos pediátricos cuando se trataron con dosis adecuadas a la edad. El perfil de seguridad global de estos sujetos no fue diferente del de la población en general. Los efectos de desloratadina en los metabolizadores lentos < 2 años de edad, no ha sido estudiada.

En estudios de dosis única independientes, a las dosis recomendadas, los pacientes pediátricos presentaron valores de AUC y C max de desloratadina similares a los obtenidos en adultos que recibieron una dosis de 5 mg de desloratadina jarabe.

Distribución

Desloratadina se une moderadamente (83 % - 87 %) a proteínas plasmáticas. Después de la dosificación una vez al día en adultos y adolescentes de desloratadina (5 mg a 20 mg) durante 14 días, no existe evidencia clínicamente relevante de acumulación del principio activo.

En un ensayo de dosis única, cruzado, de desloratadina, las formulaciones de comprimido y jarabe fueron bioequivalentes.

Biotransformación

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.

Eliminación

En un ensayo de dosis única utilizando una dosis de 7,5 mg de desloratadina, no hubo ningún efecto de los alimentos (desayuno altamente calórico, rico en grasas) sobre la disponibilidad de desloratadina. En otro estudio, el zumo de pomelo (toronja) no afectó la disponibilidad de la desloratadina.

Pacientes con insuficiencia renal

Se ha comparado la farmacocinética de desloratadina en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) con la de sujetos sanos en un ensayo de dosis única y en otro de dosis múltiples. En el de dosis única, la exposición a desloratadina fue aproximadamente 2 y 2,5 veces mayor en sujetos con IRC leve a moderada y con IRC grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. En el ensayo a dosis múltiples, el estado estacionario se alcanzó después del día 11, y en comparación con los sujetos sanos, la exposición a desloratadina fue ~ 1,5 veces mayor en sujetos con IRC leve a moderada y ~ 2,5 veces mayor en sujetos con IRC grave. En ambos estudios, los cambios en la exposición (AUC y C max) de desloratadina y de 3-hidroxidesloratadina no fueron relevantes desde el punto de vista clínico.

Datos preclínicos sobre seguridad

Desloratadina es el metabolito activo primario de loratadina. Los estudios no clínicos llevados a cabo con desloratadina y loratadina demostraron que no hay diferencias cualitativas ni cuantitativas en el perfil de toxicidad de desloratadina y loratadina a niveles comparables de exposición a desloratadina. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se demostró la ausencia de potencial carcinogénico en estudios llevados a cabo con desloratadina y loratadina.

LISTA DE EXCIPIENTES

Propilenglicol, citrato de sodio dihidratado, ácido cítrico anhidro, benzoato de sodio, edetato disódico, sacarosa, esencia de frutilla, esencia de banana, sorbitol 70% y agua purificada.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener el producto en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

VIDA ÚTIL

No usar después de la fecha de vencimiento indicado en el envase mediato o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Industria Argentina
Importado por: Laboratorios Siegfried S.A.C.
Telf.: (511) 622 2050
www.siegfried.com.pe
Lima - Perú

Anexo 1

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas observadas con Desloratadina
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Frecuente (niños menores de 2 años)	Insomnio
	Muy rara	Mareo, somnolencia, insomnio, hiperactividad psicomotora, crisis convulsivas
Trastornos cardíacos	Muy rara	Taquicardia, palpitaciones
	No conocida	QT prolongado
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Boca seca
	Frecuente (niños menores de 2 años)	Diarrea
	Muy rara	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Elevaciones de enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, hepatitis
	No conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy rara	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
	Frecuente (niños menores de 2 años)	Fiebre
	Muy rara	Reacciones de hipersensibilidad (tales como anafilaxia, angioedema, disnea, prurito, rash y urticaria)
	No conocida	Astenia