

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Desloratadina ratiopharm 0,5 mg/ml solución oral EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la solución contiene 0,5 mg de desloratadina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de solución oral contiene 150 mg/ml de sorbitol líquido (no cristalizable).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución acuosa transparente e incolora con olor a chicle.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Desloratadina ratiopharm está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad para el alivio de los síntomas relacionados con:

- Rinitis alérgica (ver sección 5.1)
- Urticaria (ver sección 5.1)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

La dosis recomendada de Desloratadina ratiopharm es 10 ml (5 mg) de solución oral una vez al día.

Población pediátrica

El médico debe saber que la mayor parte de los casos de rinitis en menores de 2 años son de origen infeccioso (ver sección 4.4) y no hay datos que respalden el tratamiento de la rinitis infecciosa con Desloratadina ratiopharm.

Niños de 1 a 5 años de edad: 2,5 ml (1,25 mg) de Desloratadina ratiopharm solución oral una vez al día.

Niños de 6 a 11 años de edad: 5 ml (2,5 mg) de Desloratadina ratiopharm solución oral una vez al día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Desloratadina ratiopharm 0,5 mg/ml solución oral 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 secciones 4.8 y 5.1).

La rinitis alérgica intermitente (presencia de síntomas durante menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas) debe tratarse de conformidad con la evaluación de los antecedentes médicos del

paciente y el tratamiento podrá suspenderse después de la resolución de los síntomas y reanudarse en caso de nueva aparición.

En la rinitis alérgica persistente (presencia de síntomas durante 4 días o más a la semana y durante más de 4 semanas), podrá proponerse a los pacientes el tratamiento continuado durante los periodos de exposición al alérgeno.

Forma de administración

Vía oral.

La dosis puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a loratadina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

En niños menores de 2 años es particularmente difícil distinguir el diagnóstico de rinitis alérgica de otras formas de rinitis. Deberán tenerse en cuenta la ausencia de infecciones de las vías respiratorias altas o de anomalías estructurales, así como los antecedentes del paciente, la exploración física y pruebas analíticas y cutáneas adecuadas.

Aproximadamente el 6% de los adultos y niños de 2 a 11 años presentan un fenotipo de metabolizadores lentos de desloratadina y muestran una exposición elevada (ver sección 5.2). La seguridad de desloratadina en niños de 2 a 11 años con metabolización lenta es la misma que en niños con metabolización normal. No se han estudiado los efectos de desloratadina en metabolizadores lentos menores de 2 años de edad.

Desloratadina ratiopharm debe usarse con precaución en caso de insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Desloratadina debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes médicos o familiares de convulsiones, y principalmente niños pequeños, ya que son más susceptibles a desarrollar nuevas convulsiones cuando están en tratamiento con desloratadina. Los profesionales de la salud pueden considerar el abandono de la desloratadina en pacientes que experimentan una convulsión durante el tratamiento.

Este medicamento contiene sorbitol, Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se observaron interacciones de trascendencia clínica en los estudios clínicos realizados con desloratadina comprimidos, en los cuales se administraron simultáneamente eritromicina o ketoconazol (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

En un estudio de farmacología clínica la administración simultánea de desloratadina comprimidos y alcohol no potenció el efecto de deterioro del comportamiento del alcohol (ver sección 5.1). 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Desloratadina ratiopharm 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 Desloratadina ratiopharm 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Desloratadina ratiopharm sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante en base a los ensayos clínicos. Se informará a los pacientes 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 coche o utilizar máquinas, hasta que hayan establecido su propia respuesta al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Población pediátrica

En ensayos clínicos en una población pediátrica, se administró la formulación de desloratadina jarabe a un total de 246 niños de entre 6 meses y 11 años. La incidencia global de acontecimientos adversos en niños de 2 a 11 años fue similar para los grupos de desloratadina y placebo. En lactantes y niños menores de 6 a 23 meses, las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia en el grupo de placebo fueron diarrea (3,7%), fiebre (2,3%) e insomnio (2,3%). En otro estudio, no se observaron acontecimientos adversos en pacientes de entre 6 y 11 años después de una dosis única de 2,5 mg de desloratadina solución oral.

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

Con la dosis recomendada, en ensayos clínicos en los que participaron adultos y adolescentes con una serie de indicaciones incluyendo rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se describieron reacciones adversas asociadas a desloratadina en un 3% más de los pacientes que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos comunicados con una frecuencia mayor respecto al placebo fueron cansancio (1,2%), xerostomía (0,8%) y cefalea (0,6%).

Listado tabulado 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).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas observadas con Desloratadina ratiopharm
Trastornos psiquiátricos	Muy rara No conocida	Alucinaciones Comportamiento anormal, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Frecuente (niños menores de 2 años) Muy rara	Cefalea Insomnio Mareos, somnolencia, insomnio, hiperactividad psicomotriz, convulsiones
Trastornos cardíacos	Muy rara No conocida	Taquicardia, palpitaciones QT prolongado
Trastornos gastrointestinales	Frecuente Frecuente (niños menores de 2 años) Muy rara	Boca seca Diarrea Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy rara No conocida	Elevación de las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina, hepatitis
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 Frecuente (niños menores de 2 años) Muy rara No conocida	Fatiga Fiebre Reacciones de hipersensibilidad (incluidos anafilaxia, angioedema, disnea, prurito, erupción cutánea y urticaria) Astenia

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano website: www.notificaram.es

4.9. 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 sobredosis, se considerarán las medidas habituales para eliminar el principio activo no absorbido. Se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.

Desloratadina no se elimina por hemodiálisis; se ignora si se elimina 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos – antagonista de H₁, código ATC: R06A X27

Mecanismo de acción

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

Desloratadina ha demostrado propiedades antialérgicas en los estudios *in vitro*. Entre ellas, se encuentra la inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 desde los mastocitos o basófilos humanos, así como la inhibición de la expresión de la molécula de adhesión P selectina en las células endoteliales. Se desconoce la trascendencia clínica de estas observaciones.

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

La eficacia de desloratadina solución oral no se ha investigado en estudios separados en poblaciones pediátricas. No obstante, la seguridad de desloratadina en la formulación jarabe, que contiene la misma concentración de desloratadina como solución, se demostró en tres estudios en poblaciones pediátricas. Los niños, de entre 1 y 11 años de edad, que eran candidatos al tratamiento antihistamínico recibieron una dosis diaria de desloratadina de 1,25 mg (entre 1 y 5 años) o 2,5 mg (entre 6 y 11 años). El tratamiento se toleró bien, según se demostró en los análisis clínicos, constantes vitales y datos de intervalos en el ECG, incluido el QTc. Cuando se administra en las dosis recomendadas, las concentraciones plasmáticas de desloratadina (ver sección 5.2) fueron comparables en poblaciones de pacientes pediátricos y adultos. En consecuencia, dado que tanto la evolución de la rinitis alérgica/urticaria crónica idiopática como el perfil de desloratadina

son similares en pacientes adultos y pediátricos, los datos de eficacia de desloratadina en adultos pueden extrapolarse a los obtenidos en la población pediátrica.

La eficacia de Desloratadina ratiopharm jarabe no se ha investigado en ensayos pediátricos en niños menores de 12 años de edad.

Adultos y adolescentes

En un estudio de dosis múltiple en adultos y adolescentes en el que se administró un máximo de 20 mg de desloratadina diariamente durante 14 días, no se observaron efectos cardiovasculares estadística o clínicamente significativos. En un estudio de farmacología clínica en adultos y adolescentes en el que se administró a adultos desloratadina en dosis de 45 mg al día (nueve veces la dosis clínica) durante diez días, no se apreció prolongación del intervalo QTc.

Desloratadina no penetra con facilidad en el sistema nervioso central. En estudios clínicos controlados con la dosis recomendada de 5 mg al día en adultos y adolescentes no se detectó una mayor incidencia de somnolencia en comparación con placebo. Desloratadina comprimidos administrado en una dosis diaria única de 7,5 mg en adultos y adolescentes no afectó a la función psicomotora en ensayos clínicos. En un estudio de dosis únicas realizado en adultos, la administración de desloratadina 5 mg no afectó a las mediciones estándar de comportamiento en el vuelo, incluida la exacerbación de la somnolencia subjetiva o las tareas relacionadas con vuelo.

En ensayos de interacción con ketoconazol y eritromicina en dosis múltiple, no se observaron cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de desloratadina.

En estudios de farmacología clínica en adultos, la administración simultánea de alcohol no aumentó el deterioro inducido por el alcohol en el rendimiento o aumento de la somnolencia. No se apreciaron diferencias significativas en los resultados de los tests psicomotores entre los grupos de desloratadina y placebo, administrados solos o con alcohol.

En pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica, desloratadina comprimidos consiguió aliviar los síntomas como estornudos, rinorrea y picor, así como picor ocular, lagrimeo y enrojecimiento y picor en el paladar. Desloratadina controló eficazmente los síntomas durante 24 horas. La eficacia de desloratadina comprimidos no ha sido claramente demostrada en estudios de pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Además de las clasificaciones establecidas de estacional y perenne, la rinitis alérgica también puede clasificarse como intermitente y persistente en función de 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 días o más a la semana o durante más de 4 semanas.

Los comprimidos de desloratadina fueron eficaces mejorando la carga de la rinitis alérgica estacional, como se demuestra por la puntuación total del cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis. La mayor mejoría se apreció en los dominios de problemas prácticos y en las actividades cotidianas limitadas por los síntomas.

La urticaria idiopática crónica se estudió como modelo clínico para las afecciones con urticaria, puesto que la fisiopatología subyacente es similar, independientemente de la etiología, y porque los pacientes crónicos pueden incluirse prospectivamente con mayor facilidad. Puesto que la liberación de histamina es un factor causante en todas las enfermedades que cursan con urticaria, se espera que desloratadina consiga aliviar los síntomas de otras afecciones con urticaria, además de la urticaria idiopática crónica, tal como se recomienda en las directrices clínicas.

En dos estudios de seis semanas controlados con placebo en pacientes con urticaria idiopática crónica, la administración de desloratadina fue eficaz en el alivio del picor y en el descenso del tamaño y número de

habones al final del primer intervalo posológico. En cada estudio, los efectos se mantuvieron en el intervalo posológico de 24 horas. Al igual que sucede en otros estudios con antihistamínicos en la urticaria idiopática crónica, se excluyó a la minoría de pacientes que fueron identificados como no respondedores a antihistamínicos. Se observó una mejoría del prurito de más del 50% en el 55% de los pacientes tratados con desloratadina comparados con el 19% de los tratados con placebo. El tratamiento con desloratadina también redujo significativamente la interferencia con el sueño y con la funcionalidad diurna, medida con la escala de cuatro puntos utilizada para evaluar esas variables.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones plasmáticas de desloratadina se pueden detectar a los 30 minutos de su administración en adultos y adolescentes. Desloratadina se absorbe bien, alcanzándose la concentración máxima aproximadamente en 3 horas. La semivida terminal es de 27 horas aproximadamente. El grado de acumulación de desloratadina estuvo en consonancia con su semivida (aproximadamente 27 horas) y con la frecuencia de administración de una vez al día. La biodisponibilidad de desloratadina fue proporcional a la dosis en un intervalo de 5 mg a 20 mg.

En una serie de estudios farmacocinéticos y clínicos el 6% de los sujetos alcanzaron una concentración mayor de desloratadina. La prevalencia de este fenotipo de metabolizador lento fue comparable en los adultos (6%) y en los pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad (6%), y mayor entre los sujetos de raza negra (18% en adultos, 16% en población pediátrica) que en los de raza blanca (2% en adultos, 3% en población pediátrica) en ambas poblaciones.

En un estudio de farmacocinética con dosis repetidas realizado con la formulación de comprimidos en adultos sanos se determinó que cuatro sujetos eran metabolizadores lentos de desloratadina. Su $C_{máx.}$ fue 3 veces mayor a las 7 horas y su semivida terminal fue de aproximadamente 89 horas.

Se observaron parámetros farmacocinéticos parecidos en un estudio de farmacocinética con dosis repetidas realizado con la formulación de jarabe en pacientes pediátricos metabolizadores lentos de 2 a 11 años de edad diagnosticados de rinitis alérgica. La exposición (AUC) a desloratadina fue unas 6 veces mayor y la $C_{máx.}$ fue entre 3 y 4 veces mayor a las 3-6 horas, con una semivida terminal de aproximadamente 120 horas.

La exposición fue la misma en pacientes adultos y pediátricos metabolizadores lentos cuando recibieron tratamiento con dosis adecuadas para su edad. El perfil global de seguridad de esos sujetos no fue diferente del encontrado en la población general.

No se han estudiado los efectos de desloratadina en metabolizadores lentos menores de 2 años.

En otros estudios distintos con dosis únicas, en las dosis recomendadas, los pacientes pediátricos tuvieron unos valores de AUC y $C_{máx.}$ de desloratadina comparables a los detectados en adultos que recibieron una dosis de 5 mg de desloratadina jarabe.

Distribución

Desloratadina presenta una unión moderada (83%-87%) a las proteínas plasmáticas. No hay indicios de acumulación clínicamente relevante del principio activo después de la administración una vez al día de desloratadina (5 mg a 20 mg) a adultos y adolescentes durante 14 días.

En un estudio cruzado con dosis únicas de desloratadina se determinó que las formulaciones de comprimidos y de jarabe eran bioequivalentes. Como desloratadina solución oral contiene la misma concentración de desloratadina, no fue necesario efectuar estudios de bioequivalencia y cabe esperar que el jarabe y el comprimido sean equivalentes.

Biotransformación

Aún no se ha identificado la enzima responsable del metabolismo de desloratadina y, por tanto, no pueden excluirse algunas interacciones con otros medicamentos. Desloratadina no inhibe la enzima CYP3A4 *in*

vivo, y en estudios *in vitro* se ha demostrado que el medicamento no inhibe la enzima CYP2D6 ni es un sustrato ni un inhibidor de la glucoproteína P.

Eliminación

En un estudio con dosis únicas de 7,5 mg de desloratadina, el alimento (un desayuno rico en grasas e hipercalórico) no afectó a la eliminación de desloratadina. En otro estudio, el zumo de pomelo tampoco afectó a la eliminación de 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 .

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Desloratadina es el metabolito activo principal de loratadina. En los estudios preclínicos realizados con desloratadina y loratadina se demostró que no hay diferencias cualitativas ni cuantitativas en el perfil de toxicidad de desloratadina y loratadina en niveles de exposición comparables a los de 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 cardiogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. La ausencia de potencial carcinógeno se demostró en estudios realizados con desloratadina y loratadina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol líquido (no cristalizable) (E420),
Propilenglicol (E1520),
Sucralosa (E955),
Hipromelosa (E464),
Citrato de sodio (E331),
Sabor de chicle N&A tipo FL #25685,
Ácido cítrico anhidro (E330),
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

Desloratadina ratiopharm solución oral deberá utilizarse en el plazo de 2 meses desde la primera apertura del frasco.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar ni congelar. Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio de color ámbar con cierres de polipropileno (PP) a prueba de niños y tapa roscada amarilla con anillo de seguridad.

Envases de 50, 60, 100, 120 y 150 ml en frascos de vidrio ámbar.
Todos los envases incluyen una cuchara de medición de HDPE, marcada para dosis de 2,5 ml y 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm España S.L.
C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77664

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

Junio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2017