

ESALERG D12

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos de liberação modificada
2,5 mg + 120 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Esalerg D12

desloratadina + sulfato de pseudoefedrina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de liberação modificada de 2,5 mg + 120 mg: embalagem com 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimidos de liberação modificada de Esalerg D12 contém:

desloratadina.....2,5 mg
sulfato de pseudoefedrina.....120 mg
(equivalente a 46,3 mg de pseudoefedrina)

Excipientes: amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, hipromelose, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monohidratada, talco e vermelho allura 129.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esalerg D12 é indicado para o alívio dos sintomas nasais e não nasais da rinite alérgica sazonal ou intermitente, incluindo a congestão nasal, em adultos e crianças a partir de 12 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica e segurança de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina foram avaliadas em dois estudos clínicos com duração de duas semanas, multicêntricos, randomizados, de grupos paralelos, abrangendo 1.248 sujeitos com idade entre 12 e 78 anos com rinite alérgica sazonal, dos quais 414 receberam desloratadina + sulfato de pseudoefedrina. Nos dois estudos, os sujeitos foram randomizados para receber, por duas semanas, desloratadina + sulfato de pseudoefedrina duas vezes ao dia, ou desloratadina em comprimidos de 5 mg uma vez ao dia, ou comprimido de pseudoefedrina de 120 mg, de liberação prolongada, duas vezes ao dia. A maioria dos pacientes tinha idade entre 18 e < 65 anos (média de 35,8 anos), e eram predominantemente mulheres (64%). Quanto à etnia, 82% eram caucasianos, 9% negros, 6% hispânicos e 3% asiáticos ou de outras etnias. A variável de eficácia primária foi o escore reflexivo (duas vezes ao dia) de quatro sintomas nasais (rinorreia, obstrução/congestão nasal, prurido nasal e espirros), e quatro sintomas não nasais (prurido/queimação nos olhos, vermelhidão e lacrimejamento oculares e prurido no palato e ouvido) numa escala de quatro pontos (0 = sem sintomas, 1 = leves, 2 = moderados, e 3 = graves). Nos dois estudos, a eficácia anti-histamínica de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina, medida pelo escore total dos sintomas, excluindo congestão nasal, foi significativamente maior do que a de apenas pseudoefedrina, durante as duas semanas de tratamento. A eficácia descongestionante de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina, medida pela obstrução/congestão nasal, foi significativamente maior do que a da desloratadina, durante as duas semanas de tratamento. Os resultados da variável de eficácia primária de um dos dois estudos estão na **Tabela 1**.

Tabela 1: Alterações nos sintomas, em um estudo clínico de duas semanas, em sujeitos com rinite alérgica sazonal.

Grupo de Tratamento (n)	Média basal* (EPM)	Alteração (% de alteração) a partir do valor basal** (EPM)	desloratadina + sulfato de pseudoefedrina - Comparação com Componentes*** (valor de P)
Escore total dos sintomas (excluindo congestão nasal)			
desloratadina 2,5 mg + sulfato de pseudoefedrina 120 mg comprimidos BID (199)	14,18 (0,21)	-6,54 (0,30)	(-46,0)
pseudoefedrina 120 mg comprimidos BID (197)	14,06 (0,21)	-5,07 (0,30)	(-35,9) $P<0,001$
desloratadina 5 mg comprimidos QD (197)	14,82 (0,21)	-5,09 (0,30)	(-33,5) $P<0,001$
Obstrução/congestão nasal			
desloratadina 2,5 mg + sulfato de pseudoefedrina 120 mg comprimidos BID (199)	2,47 (0,027)	-0,93 (0,046)	(-37,4)
pseudoefedrina 120 mg comprimidos BID (197)	2,46 (0,027)	-0,75 (0,046)	(-31,2) $P=0,006$

desloratadina 5 mg comprimidos QD (197)	2,50 (0,027)	-0,66 (0,046)	(-26,7)	P<0,001
* Para a qualificação inicial, o escore reflexivo máximo de duas vezes ao dia, durante três dias, antes da qualificação basal e da visita matinal basal, foi um total de ≥ 42 do escore total de sintomas nasais (soma dos quatro sintomas nasais: rinorreia, obstrução/congestão nasal, prurido nasal e espirros) e um total de ≥ 35 do escore de sintomas não nasais (soma dos quatro sintomas não nasais de prurido/queimação nos olhos, vermelhidão e lacrimejamento oculares, prurido no palato e ouvidos, e um escore de ≥ 14 para cada sintoma nasal de congestão/obstrução nasal e rinorreia. Todos os sintomas foram classificados em uma escala de quatro pontos (0 = sem sintomas, 1 = sintomas leves, 2 = moderados e 3 = graves). ** Reprodução média do escore durante as duas semanas de tratamento. *** A comparação de interesse está em negrito. EPM= erro-padrão da média				

Não houve diferenças significantes na eficácia de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina entre os subgrupos por sexo, idade ou raça.

Referências bibliográficas:

- Chervinsky P et al. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine tablet, 2.5/120 mg two times a day, versus individual components in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(5):391-6. (Estudo P00362)
- Grubbe RE et al. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combination vs its components in seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):117-24. (Estudo P00355)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico

Esalerg D12 contém um anti-histamínico (antagonista de H1) e um simpatomimético.

Mecanismo de ação

A desloratadina é um antagonista tricíclico da histamina, de ação prolongada, com atividade seletiva ao antagonista do receptor H1 da histamina. Os dados de ligação do receptor indicam que, em concentrações de 2-3 ng/mL (7 nM), a desloratadina apresenta interação significativa com o receptor H1 da histamina humana. A desloratadina apresenta potência anti-histamínica aproximadamente 3,5-20 vezes maior do que a da loratadina *in vitro*, e 2,5-4 vezes maior do que a da loratadina em animais. A desloratadina inibiu a liberação de histamina dos mastócitos humanos *in vitro*. Os resultados de um estudo de distribuição tecidual radiomarcado, realizado em ratos, e de um estudo da ligação do receptor H1 ao radioligante, realizado com cobaias, mostraram que a desloratadina não atravessou de imediato a barreira hematoencefálica.

Pápula e eritema: estudos em pápulas induzidas pela histamina, após a administração de dose única ou de doses repetidas de 5 mg de desloratadina, demonstraram que a medicação produz efeito anti-histamínico em até 1 hora. Essa atividade pode persistir por até 24 horas. Não houve evidência de taquifilaxia da pápula induzida pela histamina no grupo da desloratadina 5 mg, ao longo do tratamento de 28 dias.

O sulfato de pseudoefedrina é uma amina simpatomimética ativa por via oral que exerce ação descongestionante na mucosa nasal. O sulfato de pseudoefedrina é reconhecido por ser um agente eficaz para o alívio da congestão nasal causada pela rinite alérgica. A pseudoefedrina produz efeitos periféricos semelhantes àqueles observados com a efedrina e efeitos centrais semelhantes, mas menos intensos, do que os das anfetaminas. A pseudoefedrina apresenta potencial para efeitos colaterais excitatórios

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade

Em um estudo farmacocinético de dose única, o tempo médio para que a desloratadina atingisse as concentrações plasmáticas máximas (T_{máx}) ocorreu em aproximadamente 4-5 horas após a dose, e foram observados picos médios de concentração plasmática (C_{máx}) e de área sob a curva da concentração-tempo (AUC) de aproximadamente 1,09 ng/mL e 31,6 ng·h/mL, respectivamente. Em um outro estudo farmacocinético, os alimentos e o suco de toranja não causaram efeitos sobre a biodisponibilidade (C_{máx} e AUC) da desloratadina. Para a pseudoefedrina, o T_{máx} médio ocorreu de 6-7 horas após a administração da dose e foram observados picos médios de concentração plasmática (C_{máx}) e de área sob a curva da concentração-tempo (AUC) de aproximadamente 263 ng/mL e 4588 ng·h/mL, respectivamente. Os alimentos não tiveram efeito sobre a biodisponibilidade (C_{máx} e AUC) da desloratadina ou da pseudoefedrina.

Após a administração oral de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina duas vezes ao dia por 14 dias em voluntários sadios normais, as condições de estado de equilíbrio foram alcançadas no dia 10 para a desloratadina, a 3-hidroxidesloratadina e a pseudoefedrina. Com a desloratadina, foram observados picos médios das concentrações plasmáticas (C_{máx}) em estado de equilíbrio e área sob a curva da concentração-tempo (AUC, 0-12 horas) de aproximadamente 1,7 ng/mL e 16 ng·h/mL, respectivamente. Com a pseudoefedrina, foram observados picos médios das concentrações plasmáticas (C_{máx}) em estado de equilíbrio e área sob a curva da concentração-tempo (AUC, 0-12 horas) de 459 ng/mL e 4658 ng·h/mL, respectivamente.

Distribuição

A desloratadina e a 3-hidroxidesloratadina estão aproximadamente de 82% a 87% e de 85% a 89%, respectivamente, ligadas às proteínas plasmáticas. A ligação da desloratadina e da 3-hidroxidesloratadina às proteínas manteve-se inalterada em pacientes com comprometimento da função renal.

Biotransformação

Em todas as espécies pré-clínicas, a principal via metabólica para a desloratadina envolveu a hidroxilação nas posições 5 e 6 (37-57%), enquanto em humanos, > 50% da desloratadina administrada foi excretada como 3-hidroxidesloratadina (não conjugada junto com a glicuronida conjugada). O metabolismo da desloratadina em 3-hidroxidesloratadina foi observado apenas em uma única

preparação de hepatócitos. O metabolismo da desloratadina foi completamente inibido por 50 μ M de quinidina, um inibidor da CYP2D6.

Os *supersomes* de CYP2D6 produziram traços de 3-hidroxidesloratadina (< 1% dos produtos totais) e outros produtos hidroxilados da desloratadina. Os *supersomes* do CYP1A1 e do CYP2D6 produziram 5- e 6-hidroxidesloratadina, a partir da desloratadina. Estudos *in vitro* falharam em identificar conclusivamente as enzimas humanas responsáveis pela metabolização da desloratadina em 3-hidroxidesloratadina.

A desloratadina, na concentração de 16,1 μ M (a máxima testada), inibiu (> 25%) o CYP2C19 e o CYP2D6. A desloratadina não inibiu significativamente o CYP1A2, o CYP2C9 ou CYP3A4, nas concentrações testadas. Assim, a concentração de desloratadina necessária para inibir os CYPs significativamente é mais que 400 vezes maior do que a $C_{\text{máx}}$ plasmática (3,98 a 4,98 ng/mL), medida após a administração de uma dose clínica de 5 mg de desloratadina, em humanos.

A desloratadina foi testada quanto à sua capacidade de inibir o efluxo de substratos conhecidos do transporte mediado pela Pgp. A desloratadina causou leve inibição do efluxo dos substratos testados de aproximadamente 17% da inibição máxima observada com os conhecidos inibidores da Pgp. A IC_{50} estimada foi de 111 μ M, que é mais de 9.000 vezes maior do que a $C_{\text{máx}}$ plasmática da desloratadina, observada após a administração de uma dose de 5 mg de desloratadina em humanos. Os resultados desses estudos sugerem que a dose clínica proposta de desloratadina não afetará o efluxo de outras medicações ou xenobióticos mediado pela Pgp.

Metabolismo

A desloratadina (principal metabólito da loratadina) é extensivamente metabolizada em 3-hidroxidesloratadina, um metabólito ativo que é subsequentemente glucoronidado. Uma análise das concentrações plasmáticas da desloratadina e da 3-hidroxidesloratadina apresentou valores semelhantes de $T_{\text{máx}}$ e de meia-vida para ambos os compostos.

Não foi/foram identificada(s) a(s) enzima(s) responsável(is) pela formação de 3-hidroxidesloratadina.

Dados de estudos clínicos realizados com a desloratadina indicam que um subconjunto da população geral apresenta diminuição da capacidade de formar a 3-hidroxidesloratadina, e é metabolizador fraco da desloratadina. Em estudos farmacocinéticos ($n = 3.748$), aproximadamente 6% dos pacientes eram metabolizadores fracos da desloratadina (definidos como pacientes com taxa de AUC de 3-hidroxidesloratadina para a desloratadina menor do que 0,1, ou pacientes com a meia-vida da desloratadina superior a 50 horas). Esses estudos farmacocinéticos incluíram pacientes com idade entre 2 e 70 anos, incluindo 977 pacientes com idade de 2-5 anos, 1.575 pacientes com idade de 6-11 anos, e 1.196 pacientes com idade de 12-70 anos. Não houve diferença na predominância dos metabolizadores fracos entre os grupos de idade. A frequência de metabolizadores fracos foi maior em negros (17%, $n = 988$), em comparação aos caucasianos (2%, $n = 1.462$) e aos hispânicos (2%, $n = 1.063$). A exposição mediana (AUC) dos metabolizadores fracos à desloratadina foi aproximadamente seis vezes maior do que a de pacientes que não são metabolizadores fracos. Os pacientes que são metabolizadores fracos da desloratadina não puderam ser identificados prospectivamente, e serão expostos a doses mais elevadas da desloratadina, a partir da dose recomendada de desloratadina. Nesses estudos, não foram observadas diferenças gerais de segurança entre os metabolizadores fracos e os metabolizadores normais.

A pseudoefedrina em monoterapia é incompletamente metabolizada, no fígado, por N-desmetilação para um metabólito inativo. A medicação e seu metabólito são excretados na urina. Aproximadamente 55-96% da dose administrada de cloridrato de pseudoefedrina são excretados de forma não modificada na urina.

Eliminação

Após a administração de uma dose única de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina, a meia-vida plasmática média de eliminação da desloratadina foi de aproximadamente 24 horas.

Quando administrada em monoterapia, a meia-vida média de eliminação da pseudoefedrina é de aproximadamente 4-6 horas, dependendo do pH da urina. A meia-vida de eliminação diminui quando o pH da urina é inferior a 6 e pode aumentar quando o pH da urina for maior do que 8.

Pacientes geriátricos

Em um número limitado de pacientes ≥ 65 anos de idade tratados com desloratadina + sulfato de pseudoefedrina, não foram observadas diferenças relevantes na eficácia ou na segurança, em comparação com grupos mais jovens.

Sexo

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas, relacionadas ao sexo, nos parâmetros farmacocinéticos da desloratadina, da 3-hidroxidesloratadina, ou da pseudoefedrina, após a administração de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina.

Toxicologia pré-clínica

Não existem estudos em animais ou laboratoriais sobre um produto combinando a desloratadina e o sulfato de pseudoefedrina para avaliar a carcinogênese, a mutagênese, ou o comprometimento da fertilidade.

Carcinogênese e mutagênese

O potencial carcinogênico da desloratadina foi avaliado utilizando um estudo da loratadina, em ratos, e um estudo da desloratadina, em camundongos. Em um estudo de 2 anos, realizado com ratos, a loratadina foi administrada na dieta em doses de até 25 mg/kg/dia (as exposições estimadas à desloratadina e ao metabólito da desloratadina foram, aproximadamente, 30 vezes a da AUC de humanos, na dose oral diária recomendada). Uma incidência significativamente maior de tumores hepatocelulares (adenomas e carcinomas combinados) foi observada em machos tratados com 10 mg/kg/dia de loratadina, e em machos e fêmeas tratados com 25 mg/kg/dia de loratadina. As exposições estimadas à desloratadina e ao metabólito da desloratadina, em ratos tratados com 10 mg/kg de loratadina, foram aproximadamente sete vezes a da AUC de humanos, na dose oral diária recomendada. A significância clínica dessas descobertas, durante o uso de desloratadina a longo prazo, é desconhecida. Em um estudo da dieta, com duração de 2 anos, realizado com camundongos machos e fêmeas tratados com até 16 mg/kg/dia e 32 mg/kg/dia de desloratadina, respectivamente, não houve aumentos significativos da incidência de nenhum tumor. As exposições estimadas à desloratadina e ao metabólito em camundongos, nessas doses, foram de 12 e 27 vezes, respectivamente, a da AUC de humanos, na dose oral diária recomendada.

Em estudos da genotoxicidade realizados com a desloratadina, não houve evidência de potencial genotóxico em um ensaio de mutação reversa (ensaio da mutagenicidade bacteriana em microsomos de mamíferos com *S. salmonella/E. coli*), ou em dois ensaios de aberrações cromossômicas (ensaio da clastogenicidade de linfócitos do sangue periférico humano e ensaio de micronúcleo da medula óssea de camundongos). A pseudoefedrina não é relatada como mutagênica.

Fertilidade

Não houve efeito sobre a fertilidade das fêmeas de ratos tratados com doses de até 24 mg/kg/dia (as exposições estimadas à desloratadina e ao metabólito da desloratadina foram, aproximadamente, 130 vezes a da AUC de humanos, na dose oral diária recomendada). Uma diminuição específica na fertilidade dos machos foi demonstrada pela redução nas taxas de concepção das fêmeas, pela diminuição no número e na motilidade dos espermatozoides, e pelas alterações histopatológicas testiculares, ocorridas com uma dose oral de 12 mg/kg (as exposições estimadas à desloratadina e ao metabólito da desloratadina foram, aproximadamente, 45 vezes a da AUC de humanos, na dose oral diária recomendada). A desloratadina não teve efeito sobre a fertilidade de ratos na dose oral de 3 mg/kg/dia (as exposições estimadas à desloratadina e ao metabólito da desloratadina foram, aproximadamente, 8 vezes a da AUC de humanos, na dose oral diária recomendada).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes hipersensíveis a qualquer um dos seus componentes ou à loratadina.

Por causa da componente pseudoefedrina, este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou retenção urinária, e para pacientes em terapia com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou durante um período de quatorze (14) dias, a partir da interrupção do tratamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipertensão grave ou não controlada, doença ou insuficiência renal aguda grave ou crônica, doença arterial coronariana grave, e para aqueles que apresentam hipersensibilidade a agentes adrenérgicos ou a outros medicamentos com estruturas químicas semelhantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em idosos

Pacientes idosos têm probabilidade maior de apresentarem reações adversas às aminas simpatomiméticas. Deve-se definir a dose para idosos com cuidado, e a dose selecionada deve refletir a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa nessa população.

Uso em pacientes pediátricos

Esalerg D12 não é adequado para pacientes pediátricos e não é recomendado para pacientes com menos de 12 anos de idade, por não haver dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia nessa faixa etária.

Uso na gravidez

Categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foram realizados estudos sobre a reprodução com a combinação da desloratadina e da pseudoefedrina. Não existem estudos adequados nem bem controlados em mulheres grávidas. A desloratadina não demonstrou ser teratogênica em estudos realizados com animais. Entretanto, como os estudos de reprodução realizados em animais não indicam sempre a resposta humana, a desloratadina deve ser utilizada, durante a gravidez, apenas se for claramente necessário.

Lactação

Tanto a desloratadina como a pseudoefedrina são excretadas pelo leite materno. Portanto, deve-se optar entre continuar a amamentação ou interromper o uso de Esalerg D12, levando-se em consideração a importância da medicação para a mãe.

Deve-se ter cuidado ao administrar Esalerg D12 às lactantes.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso em insuficiência hepática

Esalerg D12 deve ser utilizado com cautela por pacientes com comprometimento hepático.

Uso em insuficiência renal

Esalerg D12 deve ser utilizado com cautela por pacientes com comprometimento renal.

Outros

Esalerg D12 deve ser utilizado com cuidado por pacientes com hipertensão, diabetes melito, doença cardíaca isquêmica, aumento da pressão intraocular, hipertireoidismo, comprometimento renal, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, bloqueio pilórico ou duodenal, bloqueio de colo vesical e histórico de broncoespasmo. A estimulação do sistema nervoso central com convulsões ou o colapso cardiovascular com hipotensão concomitante pode ser produzido pelas aminas simpatomiméticas.

Reações cutâneas graves, tais como a pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), podem ocorrer com produtos contendo a pseudoefedrina. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Se forem observados sinais e sintomas, tais como pirexia, eritema ou várias pequenas pústulas, a administração deste medicamento deverá ser descontinuada e medidas adequadas tomadas, se necessário.

Os pacientes devem ser informados de que o tratamento deve ser descontinuado em caso de hipertensão, taquicardia, palpitação ou arritmia cardíaca, náuseas ou qualquer outro sinal neurológico (tais como cefaleia ou aumento de cefaleia).

Os pacientes devem descontinuar o tratamento em caso de cirurgia (há risco de crise hipertensiva aguda, se forem utilizados anestésicos halogenados voláteis).

Desloratadina deve ser administrada com cautela em pacientes com histórico médico ou familiar de convulsões. Em particular, crianças jovens podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de novas convulsões sob tratamento com desloratadina. Os profissionais de saúde podem considerar a descontinuação de desloratadina em pacientes que apresentem convulsão durante o tratamento.

Houve casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)/síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR) observados com medicamentos contendo pseudoefedrina. O risco é aumentado em pacientes com hipertensão grave ou não controlada ou com doença/insuficiência renal aguda grave ou crônica. Os sintomas relatados incluem início súbito de dor de cabeça intensa, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e outros sinais e sintomas neurológicos, como convulsões e alteração do estado mental. A maioria

dos casos foi resolvida dentro de dias após a descontinuação da medicação e tratamento adequado. Produtos contendo pseudoefedrina (Esalerg D12) devem ser descontinuados e orientação médica deve ser procurada imediatamente se surgirem sinais ou sintomas de PRES ou SVCR.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: Contém lactose monoidratada (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante vermelho allura 129.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interação com desloratadina + sulfato de pseudoefedrina. Entretanto, em estudos farmacológicos em voluntários saudáveis, não houve alterações clinicamente relevantes no perfil de segurança da desloratadina quando coadministrada com eritromicina, cetoconazol, azitromicina, fluoxetina e cimetidina, de acordo com a avaliação realizada dos parâmetros eletrocardiográficos (incluindo o intervalo QT corrigido), dos exames laboratoriais, dos sinais vitais e dos eventos adversos (ver tabela 2).

Tabela 2: Alterações na farmacocinética da desloratadina e da 3-hidroxidesloratadina em voluntários saudáveis dos sexos masculino e feminino

	Desloratadina		3-hidroxidesloratadina	
	C _{máx}	AUC 0-24 horas	C _{máx}	AUC 0-24 horas
Eritromicina (500 mg Q8h)	+ 24%	+ 14%	+ 43%	+ 40%
Cetoconazol (200 mg Q12h)	+ 45%	+ 39%	+ 43%	+ 72%
Azitromicina (500 mg dia 1; 250 mg QD x 4 dias)	+ 15%	+ 5%	+ 15%	+ 4%
Fluoxetina (20 mg QD)	+ 15%	+ 0%	+ 17%	+ 13%
Cimetidina (600 mg q12h)	+ 12%	+ 19%	- 11%	- 3%

Os efeitos anti-hipertensivos dos agentes bloqueadores β-adrenérgicos metildopa, mecamilamina, reserpina, alcaloides do veratrum e guanetidina podem ser reduzidos pelos simpatomiméticos.

Não é recomendado o uso concomitante de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina e os alcaloides do ergot (tais como dihidroergotamina, ergotamina ou metilergometrina) para enxaquecas, descongestionantes (orais ou nasais), supressores de apetite ou anfetaminas, bromocriptina, cabergolina, linezolida, lisurida e pergolida. O uso concomitante de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina com esses medicamentos pode elevar a pressão arterial.

Pode ocorrer atividade ectópica do marcapasso quando a pseudoefedrina for utilizada concomitantemente com digitálicos.

O uso concomitante com antiácidos pode aumentar a taxa de absorção do sulfato de pseudoefedrina. E com o caulim, pode diminuir a absorção do sulfato de pseudoefedrina.

Interferência nos testes laboratoriais

Não tomar Esalerg D12 por pelo menos 48 horas antes de realizar qualquer teste cutâneo.

O uso da pseudoefedrina pode causar resultados falso-positivos em testes para metanfetaminas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimidos circulares, biconvexos, lisos em ambas as faces, com uma camada branca e outra camada vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos e crianças, a partir de 12 anos de idade: a dose recomendada de Esalerg D12 é de um comprimido, duas vezes ao dia.

Esalerg D12 pode ser administrado na presença ou na ausência de alimentos.

Esalerg D12 deve ser administrado por via oral, com o auxílio de algum líquido.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de desloratadina + sulfato de pseudoefedrina foi estudada em 414 pacientes que receberam desloratadina + sulfato de pseudoefedrina, duas vezes ao dia, por até duas semanas. A maioria dos eventos adversos que ocorreram após o tratamento com desloratadina + sulfato de pseudoefedrina foi semelhante em tipo e frequência àqueles observados em pacientes tratados apenas com pseudoefedrina. Os eventos adversos relacionados ao tratamento, relatados por $\geq 2\%$ dos pacientes, estão listados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Incidência dos eventos adversos relacionados ao tratamento, relatados por $\geq 2\%$ dos pacientes de qualquer grupo de tratamento, por sistema corporal/classe de órgão: dados agrupados dos estudos P00355/362 (todos os pacientes randomizados).

Sistema corporal/classe de órgão - termo preferido	DL 2,5 mg/ PSE 120 mg BID (N = 414)	DL 5,0 mg QD (N = 412)	PSE 120 mg BID (N = 422)
Distúrbios do sistema nervoso autônomo			
Secura da boca	7,2%	2,4%	7,8%
Corpo como um todo – distúrbios gerais			
Fadiga	2,7%	1,5%	1,4%
Cefaleia	3,1%	1,5%	2,6%
Distúrbios do sistema nervoso central e periférico			
Vertigem	2,4%	1,0%	< 1%
Distúrbios do sistema gastrointestinal			
Anorexia	1,9%	0	2,1%
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	8,9%	2,2%	12,1%
Nervosismo	1,2%	0	2,6%
Sonolência	2,7%	3,4%	1,4%

Os efeitos colaterais comuns (ocorrem em pelo menos 1 a cada 100 pacientes) associados com desloratadina + sulfato de pseudoefedrina incluem: taquicardia, inquietação com aumento dos movimentos corporais, boca seca, tontura, dor de garganta, perda do apetite, constipação, glicosúria, hiperglicemia, sede, cansaço, cefaleia, distúrbios de sono, nervosismo e torpor.

Incomuns: dor abdominal, náusea e dispepsia.

Muito raros: alucinações, mialgia e vômitos.

Frequência desconhecida: alteração de comportamento, agressão e prolongamento do intervalo QT.

Os seguintes eventos adversos espontâneos foram relatados muito raramente durante a comercialização de produtos contendo somente desloratadina como princípio ativo: reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia e erupções cutâneas), taquicardia, palpitações, hiperatividade psicomotora, convulsões, elevação das enzimas hepáticas (incluindo bilirrubina e hepatite) e aumento do apetite.

Casos de reações cutâneas graves, tais como pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), foram relatados com produtos contendo a pseudoefedrina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, considere a utilização de medidas-padrão para remover qualquer medicação não absorvida. Recomenda-se os tratamentos sintomático e de suporte. A desloratadina e a 3-hidroxidesloratadina não são eliminadas por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0527

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 1º ao 4º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Rodovia Presidente Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/02/2019	0173485/19-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg
29/03/2021	1204829/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg
21/09/2021	3732126/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	16/09/2021	3662462/21-4	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE		DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg
15/12/2021	7036847/21-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg
12/09/2022	4676398/22-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2023	1001459/23-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg
08/01/2025	0021638/25-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg
13/04/2026	0356057/26-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III- DIZERES LEGAIS VPS I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/07/2026	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III- DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos de liberação modificada 2,5 mg + 120 mg