

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	DESLORATADINA
Nombre Comercial y presentación:	AERIUS® (lab. Schering Plough) 5 mg 20 comprimidos (7.24 €) 2.5mg/ 5 ml 120 ml jarabe (12.32 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha evaluación:	Junio 2003
Fecha de comercialización:	Diciembre 2002

INDICACIONES APROBADAS (1,2)

Alivio de los síntomas asociados con:

- Rinitis alérgica
- Urticaria idiopática crónica.

(Inicialmente se propuso para alivio de síntomas asociados a rinitis alérgica estacional, posteriormente se extendió la indicación a Urticaria idiopática crónica).

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2)

Desloratadina es el principal metabolito de loratadina con una actividad farmacodinámica similar a ésta y una potencia mayor que loratadina (10 a 20 veces mas potente *in vitro* y en animales 2.5 a 4 veces). Se trata de un antagonista de la histamina de acción prolongada, no sedante, con una actividad antagonista selectiva en el receptor H1 periférico. No llega fácilmente al sistema nervioso central. No hay evidencias de actividad anticolinérgica significativa.

FARMACOCINÉTICA (1, 2)

Las concentraciones plasmáticas de desloratadina se pueden detectar antes de transcurridos 30 minutos de su administración. Se absorbe bien alcanzando la concentración máxima en 3 horas; la semivida de eliminación es de aproximadamente 27 horas. La concentración de equilibrio se alcanza aproximadamente en 7 días. No existe evidencia clínica relevante de acumulación de fármaco. Se une moderadamente (83-87%) a proteínas.

Desloratadina se metaboliza intensamente y sólo una pequeña cantidad se detecta en orina (<2%) y heces (<7%)

Todavía no se ha identificado la enzima responsable del metabolismo de desloratadina, y por lo tanto, no se puede excluir completamente algunas interacciones con otros fármacos. No inhibe el CYP3A4, CYP2D6 y no es sustrato de la P-glicoproteína.

Aproximadamente un 4% de sujetos puede alcanzar concentraciones plasmáticas superiores (3 veces más alta) debido a una metabolización más lenta. El perfil de seguridad de estos pacientes no parece diferente al de la población general.

Los alimentos no influyen en su biodisponibilidad.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

- Niños de 2 a 5 años: 2.5ml (1.25 mg) jarabe una vez al día con independencia de las comidas.
- Niños de 6 a 11 años: 5ml (2.5 mg) jarabe una vez al día con independencia de las comidas.

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): un comprimido o 10 ml (5 mg) de jarabe una vez al día, con independencia de las comidas.

EFICACIA CLÍNICA

Rinitis alérgica:

Hasta el momento se ha publicado un único ensayo en el que se compara desloratadina 5mg frente a fexofenadina 180 mg en 57 pacientes con rinitis alérgica estacional (RAE). No se observaron diferencias en el pico-flujo inspiratorio nasal entre ambos fármacos, pero sí entre estos y el placebo. Los dos fármacos mejoraban los síntomas salvo la rinorrea y los síntomas oculares. Los autores señalan que las diferencias de potencia *in vitro* entre desloratadina y fexofenadina no se han visto en este estudio y se necesitarían estudios con mayor tamaño de muestra o en alergia perenne con mayor bloqueo nasal para ver si esas diferencias tienen significación clínica (3).

En un ensayo clínico cuyo objetivo fue demostrar que la formulación en toma única diaria de desloratadina/pseudoefedrina ofrece un mayor alivio de la congestión nasal en pacientes con congestión moderada-severa que la monoterapia con cada uno de los componentes, se incluyeron 1018 pacientes y la combinación alivió la congestión nasal más que los fármacos por separado, no habiendo diferencias al comparar desloratadina frente a pseudoefedrina en monoterapia (4).

Ensayos frente a placebo:

Los síntomas evaluados han sido:

- Síntomas nasales: congestión nasal, rinorrea, estornudos, y picor nasal.
- Síntomas extranasales: prurito ocular, lagrimeo, enrojecimiento ocular, y picor de paladar.

Y se han evaluado usando una escala verbal que va de 0 (no síntomas) a 3 (síntomas muy severos). Se obtuvo una puntuación, recogiendo dos veces al día los síntomas:

1. Cómo se ha sentido el paciente en las 12 horas precedentes
2. Como se encuentra el paciente en el mismo momento de la valoración de síntomas. (Da idea de la eficacia al final de intervalo de dosis, a las 24 h de la toma).

Los síntomas se sumaron para obtener la puntuación total.

En una publicación conjunta de dos ensayos de pacientes con RAE, uno de ellos llevado a cabo en primavera (n= 346) y el otro en otoño (n= 328), la variable principal fue el cambio a los 14 días frente a valor inicial en la puntuación total de síntomas. Se observó una reducción en la puntuación de 4.3 con desloratadina frente a 2.5 con placebo en primavera (28% de reducción frente a 12.5%) y una reducción de la puntuación de 5.1 con desloratadina frente a una puntuación de 3.8 con placebo en el ensayo realizado en otoño (30% de reducción frente a 22%). Estas diferencias son estadísticamente significativas (5).

En una comunicación breve con 346 pacientes (que es la rama de primavera de la publicación conjunta de los dos ensayos), se vio mejora de la congestión nasal y del total de síntomas nasales y extranasales (6). En un ensayo clínico con 331 pacientes con RAE y síntomas asmáticos alérgicos estacionales se comparó desloratadina 5 mg frente a placebo durante 4 semanas y se vio que disminuía significativamente la puntuación total de síntomas, la puntuación de síntomas asmáticos y la congestión nasal (7).

En otro ensayo frente a placebo con 47 pacientes con RAE, se observó un mayor flujo aéreo nasal (4836.36 ml/s vs 4372.0 ml/ s), menor peso en la secreción nasal (1.9 g vs 4.7 g) y mejora en la puntuación de congestión nasal, estornudos, rinorrea, total de síntomas nasales y extranasales.(8)

Urticaria idiopática crónica

Existen dos ensayos que comparan la eficacia en la reducción de los síntomas de la urticaria de desloratadina frente a placebo. En los dos estudios, de 226 y 190 pacientes, se administra desloratadina 5 mg diarios durante seis semanas y se ve que disminuye significativamente el prurito, el número de habones y el tamaño del habón mayor al compararlo con placebo (9, 10).

En la evaluación del CPMP se señala que la eficacia de 5 mg de desloratadina probablemente no es superior a la de 10 mg de loratadina.(2)

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM) (1).

No parece haber diferencias cualitativas ni cuantitativas en el perfil de toxicidad de desloratadina y loratadina. A las dosis recomendadas de 5 mg diarios, se han comunicado reacciones en un 3% de pacientes mas que con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados superiores al grupo placebo son:

Fatiga 1.2%, sequedad de boca 0.8%, cefalea 0.6%

No se ha observado alteraciones en ECG ni en el intervalo QTc (cuando se ha administrado a dosis de hasta 45 mg / día durante 9 días). No se ha observado exceso de somnolencia o afectación de la actividad psicomotora.

No se espera que la incidencia de efectos adversos sea mayor en pacientes metabolizadores lentos.

Advertencias y precauciones (1):

- No se ha establecido la eficacia y seguridad de los comprimidos en niños menores de 12 años y del jarabe en niños menores de 2 años de edad.
- En caso de insuficiencia renal severa, deberá utilizarse con precaución. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni en ancianos.

Utilización en situaciones especiales (1)

- No se recomienda su uso durante el embarazo ni en el periodo de lactancia.
- La influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.
- El jarabe contiene sacarosa y sorbitol. No deben tomar esta presentación los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción a la glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Interacciones (1)

- No se han observado interacciones clínicamente relevantes en administración conjunta con eritromicina o ketoconazol
- Aunque no se ha identificado el enzima responsable de la metabolización de desloratadina a 3-hidroxi-desloratadina, el potencial de interacción con el citocromo P450 parece bajo. Tampoco es sustrato o inhibidor de P-glicoproteína.
- En un ensayo se administro 45 mg de desloratadina (9 veces la dosis clínica) durante 10 días y no se observó prolongación del intervalo QT
- En un ensayo no potenció los efectos nocivos del alcohol sobre el comportamiento.

CONCLUSIÓN.

Desloratadina es el metabolito activo de loratadina y al igual que ella, está indicada en rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica. 10 mg de loratadina equivalen a 5 mg de desloratadina.

A pesar de que en el único ensayo comparativo con otro antihistamínico, desloratadina parece ser similar a fexofenadina en el alivio de la sintomatología por rinitis alérgica estacional, los 57 pacientes participantes en el ensayo clínico no son suficientes para obtener ninguna conclusión.

En cuanto a la congestión nasal, 5 mg de desloratadina no han mostrado diferencias frente a 240 mg de pseudoefedrina oral y ha sido inferior a la combinación de ambos fármacos.

En urticaria idiopática crónica en pacientes respondedores a antihistamínicos, ha mostrado disminuir los síntomas mejor que placebo.

Los efectos adversos son leves y poco frecuentes (3-5%): cefalea, boca seca, fatiga y somnolencia. No parece prolongar el intervalo QTc

Desloratadina es el clásico “me too” (fármaco copia): no aporta ninguna ventaja en términos de seguridad y tolerancia respecto al compuesto original, loratadina, y además tiene un coste superior. Su comercialización obedece a una estrategia comercial para prolongar la cuota de mercado de la loratadina de la que ha expirado la patente y se ha comercializado como medicamento genérico

FRASE RESUMEN: "CONTINUAR UTILIZANDO EL TRATAMIENTO CONSIDERADO ACTUALMENTE DE ELECCIÓN POR SU IGUALDAD EN TÉRMINOS DE EFICACIA, SEGURIDAD Y PAUTA POSOLÓGICA RESPECTO AL NUEVO MEDICAMENTO "

CALIFICACIÓN: " NO APORTA NADA NUEVO "

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Aeries (Laboratorios Schering Plough)
2. Discusión Científica EMEA. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/aeries/aeries.htm>
3. Wilson AM, Haggat K, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32(10):1504-9
4. Meltzer E, Prenner B, Nayak A et al. Efficacy and tolerability of once daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Drug Invest* 2001; 21(1):25-32
5. Horak F, Stübner UP, Zieglmayer R, Harris AG. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:956-61
6. Nayac AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2001; 56(11):1077-1080
7. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE et al. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:485-491
8. Schenkel E, Corren J, Murray JJ. Efficacy of once-daily desloratadine/pseudoefedrine for relief of nasal congestion. *Allergy and Asthma Proc* 2002: 23:325-330
9. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D, et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(4): 535-541.
10. Ring J, Rügiger H, Anke G, Edwin B, Bruce M, et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol* 2001;40(1):72-6

ANEXO 1. ESTUDIOS RINITIS ALÉRGICA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
(3) Wilson AM et al. Clin Exp Allergy 2002;32(10):1504-9 Escala Jadad= 4 ptos	<p>EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: Comparar la eficacia relativa de desloratadina y fexofenadina a las dosis recomendadas midiendo la eficacia como el pico-flujo inspiratorio nasal y los síntomas nasales en la rinitis alérgica estacional</p> <p>VARIABLES PRINCIPALES: Pico-flujo inspiratorio nasal (PNIF). Se mide a las 8:00 y las 20:00 horas, tomando cada vez la mejor de 3 lecturas. Se analiza el valor medio diario.</p> <p>Sintomatología, dividida en: - Síntomas nasales: rinorrea, congestión nasal, nariz tapada, picor nasal, estornudos. - Síntomas oculares: prurito ocular, lagrimeo, enrojecimiento ocular.</p> <p>Cada síntoma se mide a las 8 y a las 20 horas en una escala de 0-3 puntos y se toma la media de la medida de la mañana y la tarde.</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: - Reacciones adversas</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Se reclutan 57 pacientes en atención primaria. Tienen un test dérmico (prick) positivo a polen de hierba (grass) e historia actual o pasada de rinitis alérgica estacional en tratamiento 49 completan el estudio.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: FEV1<80%, beclometasona inhalada >400 mcg /día (u otro corticoide a dosis equivalentes), historia de pólipos nasales o sensibilidad a aspirina, desviación septal clínicamente relevante (>50%) en endoscopia nasal rígida, necesidad de prednisona oral o antibióticos en los 6 meses previos.</p>	<p>N= 57 y completan 49</p> <p>Fases del estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Periodo de lavado de 7-10 días de la medicación que tomaban hasta entonces 2. Desloratadina 5 mg (o fexofenadina 180 mg) a las 8 horas durante 2 semanas. 3. 7-10 días de lavado 4. Tto. cruzado: Fexofenadina 180 mg (o desloratadina 5 mg) a las 8 horas durante 2 semanas. <p>A los pacientes se les podía administrar cromoglicato hasta 4 veces al día.</p> <p>Abandonos: 8 en total</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5: en el 1er periodo de lavado (3 no dieron el consentimiento, 1 por infección viral, 1 por sinusitis aguda) - 1 en el 2º periodo de lavado por razones sociales - 1 en 1er periodo de desloratadina por exacerbación de la rinitis alérgica estacional - 1 completó el estudio pero no devolvió el cuaderno de datos. 	<p>END POINTS PRINCIPALES: <u>Pico-flujo inspiratorio nasal</u>. Los dos grupos randomizados no tuvieron diferencias significativas en el tratamiento previo con placebo. No se encontraron diferencias significativas entre desloratadina y fexofenadina pero sí entre éstos y el placebo: fexofenadina mejora 10 l/ min (IC 95% 4-16) y desloratadina mejora 11 l/ min (IC 95% 4-17) el PNIF basal alcanzado con placebo.</p> <p><u>Sintomatología</u>: Los dos grupos randomizados no tuvieron diferencias significativas en el tratamiento previo con placebo. No se encontraron diferencias significativas entre desloratadina y fexofenadina pero sí entre éstos y el placebo. Mejoran significativamente (p<0,05) todos los síntomas en conjunto y los síntomas nasales por separado excepto el rinorrea y los síntomas oculares.</p> <p><u>Efectos adversos</u>: No hay diferencias significativas en reacciones adversas. No se notificaron diferencias en somnolencia, visión borrosa y boca seca (con este tamaño de muestra).</p>	<p>No se dice expresamente pero interpreto que NO se analiza por intención de tratar.</p> <p>No se pueden sacar conclusiones de este estudio: los autores no calculan el tamaño de muestra necesario para demostrar diferencias significativas. No se sabe si con mayor muestra se hubiesen visto diferencias.</p> <p>- en el ensayo no se ha estudiado la calidad de vida.</p> <p>- los pacientes del estudio tenían una congestión nasal relativamente leve y que por ello la respuesta al tratamiento ha sido relativamente modesta pero suficiente. En el caso de la alergia perenne en el que el bloqueo nasal suele ser mayor, probablemente se necesitarían corticoides nasales.</p>
(4) Schenkel E et al Allergy and Asthma Proc 2002; 23:325-330 Escala Jadad:2 puntos	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y doble enmascaramiento, controlados frente a placebo.</p> <p><u>Objetivo</u>: demostrar que la formulación en toma única diaria de desloratadina/pseudoefedrina</p>	<p>Una vez al día por la mañana y durante 15 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desloratadina/ pseudoefedrina (5/240 mg), (n=336) ó 	<p>END POINT PRINCIPAL: Resultados en gráfico. Hay diferencias estadísticamente significativas entre la combinación y desloratadina (p< 0.01) o pseudoefedrina (p< 0.01). Esta diferencia fue siempre sig salvo el primer día con la combinación y pseudoefedrina (p<0,052).</p>	<p>Estudio no diseñado para demostrar diferencias descongestionantes entre desloratadina y pseudoefedrina</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>ofrece un mayor alivio de la congestión nasal en pacientes con congestión moderada-severa que la monoterapia con cada uno de los componentes</p> <p><u>Pacientes:</u> 1018 pacientes \geq 12 años. Sintomáticos al screening y al inicio, con síntomas y signos nasales y extranasales. Un mínimo de 2 años de historia de RAE y un test cutáneo de alergia estacional de menos de 1 año de antigüedad. Presentaban congestión moderada a severa.</p> <p>Usaban un diario para anotar signos y síntomas según una escala de 0=nada a 3= severo. Las puntuaciones se tomaban cada am/ pm e incluían cómo se encontraba el paciente en las 12 h previas</p> <p><u>VARIABLES DE EFICACIA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - END POINT PRINCIPAL: Media am/ pm de los síntomas recordados de las 12 h previas de la puntuación de congestión nasal, expresado como cambio entre niveles iniciales y el periodo completo de tratamiento de 15 días <p><u>Criterios exclusión:</u> asma que requiere corticoides, dependencia a descongestionantes, antihistamínicos o corticoides, rinitis medicamentosa, sinusitis o goteo crónico purulento postnasal o hipersensibilidad a los fármacos de estudio. Embarazo y lactancia.</p> <p><u>Abandonos:</u> 6.5 % grupo combinación, 4.6% grupo desloratadina, y 7.6% con pseudoefedrina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Desloratadina 5 mg (n= 340) ó - Pseudoefedrina 240 mg (n= 342) 	<p>Aproximadamente en el gráfico las puntuaciones son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Combinación: 0.83 - Desloratadina: 0.64 - Pseudoefedrina: 0.7 <ul style="list-style-type: none"> - Reducción media en la puntuación de síntomas nasales a lo largo de los 15 días de estudio: <ul style="list-style-type: none"> - Combinación: 0.85 (32.3%) - Desloratadina: 0.65 (24.8%) - Pseudoefedrina: 0.70 (27.1%) - Reducción de la congestión nasal inmediata <ul style="list-style-type: none"> - Combinación: 0.75 (27.6%) - Desloratadina: 0.61 (22.3%), $p < 0.01$ - Pseudoefedrina: 0.59 (21.1%), $p < 0.01$ - No hay diferencias en reducción de congestión nasal comparando desloratadina y pseudoefedrina en monoterapia. - Efectos adversos de combinación/ desloratadina/pseudoefedrina: <ul style="list-style-type: none"> - Boca seca: 7.1/ 1.5/ 7.3% - Insomnio: 4.8/ 0.6/ 7.9% - Abandono por efectos adversos: 11(3.3%) / 4 (1.2%) / 11 (3.2%) - No cambios en ECG 	
<p>(5) Meltzer et al. Clin Drug Invest 2001; 21(1):25-32 Escala Jadad: 4 puntos</p>	<p>2 ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados frente a placebo. Uno de ellos realizado en primavera y otro en otoño.</p> <p><u>Pacientes:</u> primavera 346 pacientes, otoño 328 pacientes. Todos ellos $>$ 12 años y con clínica sintomática de rinitis alérgica estacional (RAE) y un mínimo de 2 años de historia de RAE y un test dérmico positivo (prick o intradérmico) a los alérgenos estacionales apropiados, en los 12 meses anteriores al inicio del estudio.</p> <p>Todos ellos estaban sintomáticos en las visitas de screening y basal con al menos rinorrea nasal moderada (puntuación ≥ 2), una puntuación total de síntomas nasales ≥ 6 (picor nasal, congestión nasal, rinorrea y estornudos) y una puntuación total de síntomas extranasales ≥ 5 (escozor de ojos, picor de paladar, enrojecimiento ocular, lagrimeo)</p> <p><u>OBJETIVO:</u> Evaluar la eficacia y tolerancia de</p>	<p>Desloratadina 5 mg/ día (172 y 164 pacientes) o placebo (174 y 164 pacientes) durante 14 días seguido de una semana de periodo de screening.</p>	<p>Primavera (abril-junio):</p> <p><u>EFICACIA:</u></p> <p>END POINT PRINCIPAL: Reducción de 4.3 (3.7 a 4.8) que supone un 28% de reducción, frente a 2.5 (1.6 a 3.2) con placebo (supone 1.5% de reducción). Diferencias estadísticamente significativas. ¿CLINICAMENTE SIGNIFICATIVOS?</p> <p>END POINTS SECUNDARIOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cambio frente a nivel inicial de la puntuación de los síntomas matutinos (fin de intervalo de dosis): <ul style="list-style-type: none"> • Primera evaluación tras la 1ª dosis: 2.9 reducción desloratadina frente 1.5 con placebo ($p < 0.01$) • Evaluación de eficacia en día 2 del total de síntomas nasales: 1.9 vs 0.9 ($p < 0.01$). Se mantiene la diferencia significativa en todos los días evaluados a lo largo de las 2 semanas. 	<p>Se realizó análisis por intención de tratar (todos los pacientes que reciben al menos una dosis)</p> <p>Falta una tabla de qué síntomas se incluyen en la puntuación de la puntuación total</p> <p>Primavera: pacientes sobre todo raza blanca, 18 a 65 años, duración media RAE 17 años. Valores iniciales de la puntuación de todos los síntomas: 14.2 (desloratadina) y 13.7 (placebo).</p> <p>No se observan diferencias de eficacia entre hombres y mujeres. Se ven diferencias significativas con desloratadina ya al 2º día y</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>desloratadina 5 mg una vez al día, en el tratamiento de pacientes con RAE durante las dos principales estaciones polínicas en EEUU.</p> <p><u>VARIABLES DE EFICACIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - END POINT PRINCIPAL: Cambio medio frente a nivel inicial, en la puntuación de todos los síntomas recordados en las últimas 12 horas am/ pm a lo largo de las 2 semanas de periodo de estudio?. La puntuación de todos los síntomas se calcula sumando síntomas nasales y extranasales - END POINTS SECUNDARIOS: <ul style="list-style-type: none"> - cambio frente a nivel inicial de la puntuación de los síntomas matutinos (fin de intervalo de dosis) - Puntuaciones totales de síntomas nasales y extranasales <p><u>VARIABLES DE TOLERANCIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitorización de efectos adversos - Cambios en el examen físico - Valores de laboratorio y ECG obtenidos al inicio y al final de periodo de tratamiento. <p><u>EXCLUSIONES:</u> rinitis medicamentosa, sinusitis clínica, goteo crónico purulento postnasal, uso de PEI en los 30 días previos, embarazadas y madres lactantes, pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior o infección de senos que requirieron antibióticos en los últimos 14 días o pacientes con infección viral del tracto respiratorio superior en los 7 días previos y pacientes con anomalías estructurales nasales. Pacientes con inmunoterapia. Fármacos excluidos: antiasmáticos, descongestionantes, antihistamínicos tópicos, corticoides nasales, y antibióticos sistémicos.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de eficacia en día 2 del total de síntomas extranasales: 1.7 vs 0.7 (p < 0.01) Se mantiene la diferencia significativa en todos los días evaluados a lo largo de las 2 semanas. <p>-----</p> <p>Otoño (agosto-noviembre)</p> <p><u>EFICACIA:</u></p> <p>END POINT PRINCIPAL: Reducción de 5.1 (que supone un 30% de reducción), frente a 3.8 con placebo (supone 22% de reducción). Diferencias estadísticamente significativas (p >0.02).</p> <p>¿CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO?</p> <p>END POINTS SECUNDARIOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de eficacia en semanas 1 y 2 del total de síntomas nasales: 2.6 vs 2.0 (28% reducción, p< 0.05). • Evaluación de eficacia en semanas 1 y 2 del total de síntomas extranasales: 2.5 vs 1.9 (22% de reducción, p< 0.04). Se mantiene la diferencia significativa en todos los días evaluados a lo largo de las 2 semanas. <p><u>TOLERANCIA(primavera y otoño):</u></p> <p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desloratadina 5 mg: 40 y 49% • Placebo 37 a 52% <p>Efectos adversos: cefalea (16 y 24%) frente a 14 a 27% con placebo.</p> <p>Somnolencia (2 a 3%). Otros efectos adversos: faringitis, boca seca, dismenorrea</p> <ul style="list-style-type: none"> • No cambios significativos en ECG <p>Abandonos: Primavera: 5 por efectos adversos de desloratadina y 10 en grupo placebo.</p> <p>Otoño: 5 abandonos, sólo un efecto adverso se consideró relacionado con el tratamiento</p>	<p>se mantienen a lo largo del periodo de estudio</p> <p>Otoño: Duración de síntomas alérgicos: 20 años de media. Valores iniciales de la puntuación de todos los síntomas mayores que en el estudio de primavera: 17.0 (desloratadina) y 17.1 (placebo).</p>
<p>(6) Nayak AS et al Allergy 2001;56(11):1077-1080</p> <p>Escala Jadad: 2 puntos</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlados frente a placebo.</p> <p><u>Pacientes:</u> mayores ≥ 12 años, sintomáticos en el screening y al inicio, con síntomas nasales y extranasales y una situación alérgica general considerada como mínimo moderada y un mínimo de 2 años de historia de RAE y un test dérmico positivo realizado el año antes del estudio.</p> <p>OBJETIVO: Valorar el efecto de desloratadina en la congestión nasal.</p> <p>Los pacientes anotaron dos veces al día (am/ pm) en un diario su valoración de congestión</p>	<p>Desloratadina 5 mg/ día (172 pacientes) o placebo (174 pacientes) durante 14 días</p>	<p><u>EFICACIA:</u></p> <p>Durante todo el periodo de observación la reducción media de congestión nasal fue significativamente mayor con desloratadina que con placebo, se mantuvo durante 24 horas/ día y fue ya evidente en la 1ª valoración (2º día). No dan las cifras! Gráfico días 2-15: -0.5 vs -0.4 no parece clínicamente significativo.</p> <p>El resto de síntomas nasales y extranasales también hubo diferencias significativas. La suma del total de síntomas nasales y extranasales fue: -4.3 vs -2.5 (p<0.01) Unica cifra que da el artículo.</p> <p><u>TOLERANCIA</u></p>	<p>Se trata del ensayo realizado en primavera de la publicación conjunta de los 2 ensayos clínicos. (modera</p> <p>Los niveles iniciales de congestión nasal fueron de 2.2 en ambos grupos da)</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>nasal en una escala de 0= nada a 3 = severa. De forma similar anotaron rinorrea, picor nasal, estornudos, picor de ojos, lagrimeo, enrojecimiento ocular y picor de paladar.</p> <p>EXCLUSIONES: asma que requiere corticoides, dependencia a descongestionantes, rinitis medicamentosa, sinusitis clínica, goteo crónico purulento postnasal. Se realizó un periodo de lavado para fármacos usados previamente para RAE</p>		<ul style="list-style-type: none"> Similar perfil de efectos adversos que placebo: 19% vs 14% (relacionados con el tto). La mayoría leves o moderados: <ul style="list-style-type: none"> Cefalea: 6% vs 5% Somnolencia: 2% (ambos grupos) 	
<p>(7) Berger WE et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:485-491 Escala Jadad: 3 puntos</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: Evaluar la seguridad y eficacia de desloratadina 5 mg en pacientes con RAE moderada, congestión nasal y síntomas de asma intermitentes.</p> <p>Pacientes: 331 pacientes mayores de 15 años con un mínimo de años de historia de RAE y asma alérgico intermitente leve con aumento de signos y síntomas en la estación alérgica de otoño – invierno (agosto a marzo).</p> <p>Criterios inclusión: Clínicamente sintomáticos al screening, con rinorrea moderada, una puntuación del total de síntomas nasales > 6 y total de síntomas extranasales >5 y exacerbaciones leves de asma. FEV1 ≥70% y una frecuencia de asma y/o uso de broncodilatadores de al menos una puntuación de 2 y que haya demostrado reversibilidad con broncodilatadores inhalados en los últimos 2 años. Todos dieron positivo a test cutáneos de alergia a alérgenos relevantes</p> <p>Criterios exclusión: uso de corticoides, enfermedad respiratoria superior frecuente, anomalías estructurales nasales, y FEV1 ≤ 70%. Uso de descongestionantes, antihistamínicos, corticoides. Se permitió el uso de salbutamol como tratamiento de rescate de los síntomas de asma.</p> <p>VARIABLES DE EFICACIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> END POINT PRINCIPAL: diferencia frente a nivel basal de en la puntuación del total de síntomas (TSS) recordados de las últimas 12 horas (am/ pm) expresado como el cambio entre el inicio y los días 1 a 15, con análisis adicionales a los días 1 a 29 END POINTS SECUNDARIOS: <ul style="list-style-type: none"> diferencias frente a nivel basal en la medida de la puntuación de los síntomas recordados en las últimas 12 	<p>Desloratadina 5 mg/ día (168 pacientes) o placebo (163 pacientes) durante 4 semanas.</p>	<p>EFICACIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> TSS (días 1 a 15): -4.90 (loratadina) vs -2.98 (placebo). P<0.001. La diferencia continúa siendo significativa el día 29. Congestión nasal: -0.56 vs -0.38, p< 0.006 (días 1 a 15) y - 0.64 vs -0.47, p<0.014 (días 1 a 29). ¿Clínicamente significativo? Reducciones significativas en la puntuación total de síntomas nasales y extranasales (p< 0.001). No dan cifras, sólo gráfico (parecen del orden de TNNS -2.3 vs -1.4 y TSN -2.6 vs -1.5) TSS instantáneo am: en la primera evaluación: - 2.57 vs -0.85 p<0.001 Puntuación total de síntomas de asma: -1.35 vs - 0.94, p< 0.023 (día 1 a 15). Las diferencias fueron significativas el 1er día y se mantuvieron en todo el periodo pero no eran significativas al final del periodo. También redujo significativamente el uso de beta-2 <p>TOLERANCIA</p> <p>Los efectos adversos fueron semejantes entre grupos: 15.5% desloratadina y 14.1% con placebo.</p> <p>Los más frecuentes con desloratadina fueron: Cefalea 3%, fatiga 2.4%, boca seca 1.2%.</p> <p>No se observaron cambios en ECG</p>	<p>Los pacientes anotaban (con ayuda si hace falta) dos veces al día, al ocurrir y 12 horas más tarde. Los sujetos valoraban la severidad de RAE y signos y síntomas de asma incluyendo congestión nasal en el momento y en las 12 horas previas en una escala de 4 puntos. La puntuación matutina se medía antes de tomar la medicación</p> <p>Síntomas nasales: congestión nasal, rinorrea, estornudos, y picor nasal.</p> <p>Síntomas extranasales: prurito ocular, lagrimeo, enrojecimiento ocular y picor de paladar.</p> <p>Síntomas de asma: Tos, sibilancias, dificultad respiratoria.</p> <p>Puntuaciones al inicio de estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Total síntomas nasales (TSN) ≥ 42 Total síntomas extranasales (TSSN) ≥ 35 <p>Se valoró la adherencia al tratamiento con cuestionario oral y recuento medicación.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>horas (am/ pm) de congestión nasal,</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSS am instantáneo - diferencia frente a nivel basal en la puntuación del total de síntomas nasales (TSN) y extranasales (TSSN) recordados de las últimas 12 horas (am/ pm) - Puntuación total de síntomas de asma recordados en las 12 horas previas am/ pm, puntuación de síntomas individuales de asma y uso de beta-2 de rescate. <p>Visitas de evaluación: screening (-3 a -14 días), inicio (día 1), y días 8, 15, 22 y 29 (fin).</p> <p>Abandonos: 15 en desloratadina (9%) y 32 (20%) con placebo</p>			
<p>(8) Horak F et al J Allergy Clin Immunol 2002; 109:956-61 Escala Jadad: 3 puntos</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlados frente a placebo.</p> <p><u>Pacientes:</u> 47 pacientes de 19 a 45 años con historia de al menos 2 años de RAE y sensibilidad demostrada a polen de hierba (prick test y RAST)</p> <p><u>OBJETIVO:</u> Comparar el efecto de 5 mg de desloratadina y placebo en el flujo aéreo nasal y síntomas de rinitis alérgica estacional (RAE), incluyendo la obstrucción nasal en respuesta a polen de hierba en una unidad de exposición a alergen</p> <p>EXCLUSIONES: Embarazo o lactancia, uso de PEI o anticuerpos antialérgicos en los 30 ó 90 días previos respectivamente, insuficiencia hepática o renal, infección respiratoria en los 30 días previos, alergia o sensibilidad a los fármacos de estudio. Se requirió periodo de lavado para algunos fármacos: corticoides, cromonas, antihistamínicos, inhibidores de leucotrienos, descongestionantes, hierbas medicinales, antibióticos, anticolinérgicos, antidepresivos, AINE oftálmicos, inmunoterapia, soluciones de lavado nasal-oftálmico</p>	<p>47 pacientes preseleccionados recibieron desloratadina 5 mg/ día o placebo durante 7 días (días 1 a 7: fase 1) y tras un periodo de lavado de 10 días (días 8 a 17) se cruzó al otro brazo de tratamiento (días 18 a 24: fase 2).</p> <p>Los sujetos sufrieron una exposición a alergen de 6 horas en el día 7 de cada tratamiento en una unidad de exposición a alergen</p>	<p>EFICACIA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución media AUC en flujo aéreo nasal (0-6 horas): <ul style="list-style-type: none"> • Desloratadina 4836.3 ml/ s • Placebo 4372.0 ml/ s • P= 0.002 2. Peso de la secreción nasal (AUC, 0-6 horas): <ul style="list-style-type: none"> • Desloratadina 1.9 g • Placebo 4.7 g • P< 0.001 3. Puntuación de severidad de síntomas(AUC, 0-6 horas): <ul style="list-style-type: none"> • Congestión nasal: 7.1 vs 10.3, p<0.001 • Estornudos: 4.4 vs 8.8, p<0.001 • Rinorrea: 5.4 vs 9.9, p<0.001 • TNSS*: 22.5 vs 38.1, p<0.001 • TNNSS*: 8.0 vs 14.8, p<0.001 • TSS*: 30.4 vs 52.9, p<0.001 <p>TOLERANCIA</p> <p>No hubo diferencias entre desloratadina y placebo. Se comunicaron 2 infecciones virales, 1 caso de dismenorrea y 1 de tos con placebo. 1 caso de migraña y otro de somnolencia con desloratadina.</p> <p>Abandonos: 1 en el grupo placebo por infección viral moderadamente severa y tos. En el grupo de desloratadina se dio un caso moderado de somnolencia que no supuso abandono de tratamiento.</p>	<p>Antes de seleccionar los sujetos se les expone durante 2 horas a polen de hierba para asegurarse que tenían una adecuada y medible respuesta nasal alérgica.</p> <p>No se sabe qué end point es el primario ni cómo han hecho el cálculo de los pacientes necesarios.</p> <p><u>Síntomas nasales:</u> congestión nasal, rinorrea, estornudos, y picor nasal.</p> <p><u>Síntomas extranasales:</u> prurito ocular, lagrimeo, enrojecimiento ocular, y picor en paladar.</p> <p>La severidad de cada síntoma se mide en una escala de 0 (ningún signo o síntoma) a 3 (signos y síntomas difíciles de tolerar y que interfieren en las actividades diarias durante la exposición a alergen)</p> <p>*TNSS= Puntuación total de síntomas nasales: suma de las puntuaciones de los 4 síntomas. TNNSS= Puntuación total de síntomas no nasales: suma de las puntuaciones de los 4 síntomas. TSS= TNSS+TNNSS</p> <p>En una carta al director de otros autores, critican que desloratadina no es el único antiH1 que reduce congestión nasal</p>

URTICARIA IDIOPÁTICA CRÓNICA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(9) Monroe E et al. J Am Acad Dermatol 2003;48(4):535-41</p> <p>Escala Jadad= 5 ptos</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: Estudiar la eficacia y seguridad de desloratadina 5 mg en el tratamiento de la urticaria idiopática crónica (UIC) moderada a severa.</p> <p>VARIABLE PRINCIPAL: La variación en el valor medio diario de la puntuación del prurito valorada en los cuadernos de los pacientes durante la 1ª semana de tratamiento.</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: De eficacia: valor medio diario del nº de habones tamaño del mayor habon y la puntuación de la suma total de los síntomas (prurito, número de habones y tamaño del mayor habon). También se consideraron otras variables como las medidas de las puntuaciones del prurito instantáneo am y pm, recordado am y pm, la interferencia de los síntomas con el sueño o con las actividades diurnas, etc. Todas estas variables se midieron en la 1ª semana, los días 1-4 y las medias de las semanas 2ª a la 6ª. También se consideró la evaluación conjunta investigador-paciente de las distintas variables en su nivel basal y en la respuesta terapéutica. En los pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia se consideró su última medida como para evitar sesgos en el análisis de los datos.</p> <p>De seguridad: incidencia de RAM, abandonos de tratamiento por RAM, cambios en los signos vitales, ECG y parámetros de laboratorio.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: ≥12 años. Historia de al menos 6 semanas de UIC y con un brote activo ≥3 semanas en ese</p>	<p>N= 226; 116 desloratadina (completan 97) y 110 placebo (completan 75)</p> <p>Tratamiento: Desloratadina 5 mg o placebo diarios por la mañana durante 6 semanas.</p> <p>Se utilizaron escalas de 4 puntos para evaluar: - los signos y síntomas de UIC (en el diario del paciente) - la severidad de UIC (conjuntamente el investigador y el paciente)</p> <p>Y una escala de 5 puntos para evaluar la respuesta terapéutica</p> <p>Se señala que se analiza por intención de tratar</p>	<p>VARIABLE PRINCIPAL: Reducción de 1,05 (supone 47,9%) con desloratadina frente a reducción de 0,52 (21.9%) con placebo (p<0.001). Aunque desloratadina consigue mejores resultados que placebo a lo largo de todo el estudio, la p va variando: - 4ª semana: p=0.023 - Última semana: p=0.004</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: De eficacia - Prurito "instantáneo" por la mañana (refleja el efecto del tratamiento a las 24 horas) es mejor con desloratadina el 2º día y durante toda la 1ª semana (-45,1% vs -24.8%, p=0.002). - Puntuación de suma total de síntomas "instantáneo" por la mañana (refleja el efecto del tratamiento a las 24 horas) es mejor con desloratadina a lo largo de todo el estudio. Última semana: (-55.4% vs -40.4%, p=0.007). - Puntuación de la suma total de síntomas recordado am y pm: es mejor desloratadina desde las primeras 24 horas y durante toda la 1ª semana (43.3% vs 21.4%; p<0.001) - Desloratadina también es significativamente superior en el alivio del prurito y en la mejora de los síntomas totales en sus modalidades: am recordado, pm recordado, am/pm instantáneo y pm instantáneo (no se muestran los datos) - Interferencia de los síntomas con el sueño: es mejor desloratadina (44.0% vs 14,4% p=0,007 en la 1ª semana) - Interferencia con las actividades diarias: es mejor desloratadina (46.9% vs 17.2% p=0.001 en la 1ª semana) - Reducción en el nº de habones y tamaño del habón mayor: es mejor desloratadina (p<0.001) - Evaluación conjunta de paciente/investigador: mejor desloratadina en todos los puntos (p<0.001)</p> <p>De seguridad: 43.1% de los pacientes con desloratadina y 38.2% con placebo sufren efectos adversos durante el estudio. Las reacciones más frecuentes fueron: dolor de cabeza (15.5% vs 10%), náusea (6.0% vs 1.8%), boca seca (5.2% vs 4.5%) 3 pacientes con loratadina (por infección respiratoria de vías altas, bronquitis/sinusitis y náuseas) y 2 con placebo (por vómitos y sedación) discontinuaron el tratamiento por efectos adversos. No se vieron cambios clínicamente significativos en el ECG</p>	

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>momento. Erupciones visibles ≥ 3 días/semana. Al menos enfermedad y prurito moderados y erupciones en el momento del screening. Una puntuación ≥ 14 en los últimos 3 días antes del screening. Analítica y ECG normales.</p> <p>Test de embarazo negativo en mujeres en edad fértil y método anticonceptivo durante el estudio.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: enfermedad concomitante significativa, tratamientos que pueden interferir con el fármaco en estudio o con la respuesta al mismo (inhibidores de los leucotrienos, corticoides, AINE, antihistamínicos H2). No-respuesta previa a antihistamínicos, 2 ó + alergias a medicamentos, intolerancia previa a antihistamínicos, fármacos en investigación en últimos 30 días, urticaria crónica por factores físicos, alergia a alimentos, embarazo, lactancia.</p>		<p>ni en los parámetros de laboratorio ni signos vitales.</p>	
<p>(10) Ring J al. Int J Dermatol 2001;40(1):72-6</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: Determinar la eficacia y seguridad de desloratadina en el tratamiento de la urticaria idiopática crónica (UIC) moderada a severa.</p> <p>VARIABLE PRINCIPAL: La variación en el valor medio diario de la puntuación del prurito (escala de 4 puntos) valorada en los cuadernos de los pacientes durante los 7 primeros días de tratamiento.</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: De eficacia: valor medio diario del nº habones, tamaño del habón mayor y la puntuación de la suma total de los síntomas (TSS). También se consideraron otras variables como las medidas de las puntuaciones del prurito instantáneo, recordado, la interferencia de los síntomas con el sueño o con las actividades diurnas, etc. Todas estas variables se midieron durante los primeros 7 días, los días 1-4 y las medias de todas las semanas de la 1 a la 6. También se consideró la evaluación conjunta investigador-paciente de las distintas variables. De seguridad: incidencia de RAM, abandonos de tratamiento por RAM, cambios en los signos vitales, ECG y parámetros de laboratorio.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</p>	<p>N= 190; 95 desloratadina (completan 76) y 95 placebo (completan 63)</p> <p>Tratamiento: Desloratadina 5 mg o placebo diarios por la mañana durante 6 semanas.</p> <p>La eficacia y la seguridad se evaluaron en visitas a los centros investigadores el día 1 (nivel basal), 4 y las semanas 1, 2, 4 y 6.</p> <p>Se señala que se analiza por intención de tratar</p> <p>No se evalúa la eficacia en 13 pacientes de desloratadina y 15 pacientes de placebo porque no cumplían todos los criterios de ingreso, tomaron medicaciones no permitidas, no cumplieron el protocolo o no había suficientes datos de eficacia.</p>	<p>VARIABLE PRINCIPAL: Reducción en el valor medio diario de la puntuación del prurito de 1,22 (supone 56,0%) con desloratadina frente a 0,49 (21,5%) con placebo ($p < 0,001$).</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: De eficacia - Puntuación "instantánea" por la mañana (refleja el efecto del tratamiento a las 24 horas) es mejor con desloratadina a las 24 horas y durante toda la 1ª semana (-55,1% vs -14,5%, $p < 0,001$). Se mantiene el efecto durante las 6 semanas aunque en la 6ª no es con $p < 0,001$ (-68,9% vs 46%, $p = 0,003$) - La puntuación de TSS también disminuyó más con desloratadina que con placebo a lo largo de todo el estudio (durante la 1ª semana: -51,6% vs -19,3%, $p < 0,001$) - El número de habones fue menor con desloratadina ($p < 0,001$ en la 1ª semana) - El tamaño del habón mayor disminuyó más con desloratadina ($p < 0,001$) - Interferencia de los síntomas con el sueño: es mejor desloratadina ($p \leq 0,03$) - Interferencia de los síntomas con las actividades diarias: es mejor desloratadina ($p < 0,001$ excepto tras la 1ª dosis que es $p = 0,02$) De seguridad: 55,8% de los pacientes con desloratadina y 43,2% con placebo sufren efectos adversos durante el estudio. No se señala si la diferencia es estadísticamente significativa. Las reacciones más frecuentes fueron: dolor de cabeza (12,6% vs 16,8%), fatiga (8,4% vs 0%), infección viral (7,4% vs 8,4%), faringitis (6,3% vs 3,2%), infección del tracto respiratorio alto (5,3% vs 4,2% y mareo (5,3% vs 2,1%). 3 pacientes con desloratadina y 2 con placebo abandonaron el tratamiento por efectos adversos que no se</p>	

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>≥12 años. Historia de al menos 6 semanas de UIC y con un brote activo ≥3 semanas en ese momento. Habones visibles ≥3 días/semana. Al menos enfermedad y prurito moderados y habones en el momento del screening. Analítica y ECG normales.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: enfermedad concomitante significativa (p.e.: cáncer), tratamientos que pueden interferir con el fármaco en estudio o con la respuesta al mismo (inhibidores de los leucotrienos, corticoides sistémicos o inhalados).</p>		<p>relacionaron con el tratamiento en estudio. No se vieron cambios clínicamente significativos en el ECG ni en los parámetros de laboratorio ni los signos vitales.</p>	

