



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DESLORATADINA - MONTELUKAST

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros agentes para uso sistémico contra enfermedades obstructivos de las vías respiratorias.

**Código ATC:** R03DC53.

### 3.1. Farmacodinamia

#### **Desloratadina**

La desloratadina es un antihistamínico de 2da. generación (metabolito activo de la loratadina) de acción prolongada con actividad antagonista selectiva de los receptores H<sub>1</sub> periféricos de histamina. Los estudios en pacientes adultos y pediátricos han demostrado su eficacia y seguridad en el alivio sintomático de la rinitis alérgica, sin evidencia de tolerancia al efecto antihistamínico en tratamientos hasta por 28 días.

#### **Montelukast**

El montelukast es un antagonista competitivo de los receptores de leucotrienos. Se une selectivamente y con gran afinidad a los receptores tipo-1 de cisteinil leucotrienos (productos metabólicos del ácido araquidónico involucrados en la patogénesis del asma y la rinitis alérgica) presentes en el músculo liso y células con actividad pro-inflamatoria en las vías aéreas, bloqueando con ello la acción de dichos mediadores. La evidencia clínica revela que en pacientes asmáticos favorece la broncodilatación y la capacidad respiratoria, mientras que en pacientes con rinitis disminuye los estornudos, la rinorrea, el prurito y la congestión nasal.

### 3.2. Farmacocinética

#### **Desloratadina**

Luego de su administración por vía oral la desloratadina se absorbe rápido en el tracto gastrointestinal generando concentraciones plasmáticas pico en aproximadamente 3 horas y un inicio del efecto antihistamínico apreciable en 60 minutos que se mantiene hasta por 24 horas. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.

Se une a proteínas plasmáticas en un 82 - 87% y se distribuye ampliamente al organismo, pero sin alcanzar niveles importantes en el sistema nervioso central. Se excreta en leche materna y atraviesa la placenta.

## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se metaboliza extensamente en el hígado por hidroxilación convirtiéndose en 3-hidroxidesloratadina, metabolito activo que sufre posterior glucuronidación y es eliminado por la orina y las heces en iguales proporciones. Un porcentaje reducido de pacientes podrían resultar (fenotípicamente) metabolizadores lentos de desloratadina (mayor prevalencia en individuos de raza negra) y, en consecuencia, mostrar concentraciones séricas, tiempos de eliminación y susceptibilidad a las reacciones adversas del fármaco superiores a las observadas en la mayoría de la población.

Su vida media de eliminación es de 27 horas y se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática y/o falla renal severa.

### **Montelukast**

Tras su administración oral el montelukast se absorbe en un 64% en el tracto gastrointestinal, produce niveles séricos máximos entre 2 y 4 horas y un efecto terapéutico que persiste por, al menos, 24 horas. Su biodisponibilidad no es afectada si se toma con una comida normal.

Se une casi por completo (> 99%) a proteínas plasmáticas y exhibe un volumen de distribución en el estado estable de 8 - 11 L. En animales de experimentación (ratas) difunde a la leche materna y atraviesa la placenta, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Se metaboliza vía citocromo P-450 (mediante CYP2C8, principalmente, y en menor grado CYP3A4 y CYP2C9) a productos inactivos que se excretan, junto a pequeñas cantidades de montelukast intacto, en las heces (> 86%) y la orina (< 0,2%). Su vida media de eliminación se ubica entre 2,7 y 5,5 horas y se incrementa a 7,4 horas en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia severa no se ha estudiado. En ancianos y en pacientes con insuficiencia renal la farmacocinética no se modifica.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

#### **Desloratadina**

El potencial carcinogénico fue evaluado mediante ensayos con loratadina en ratas y con desloratadina en ratones. Así, la administración durante 2 años de loratadina en ratas en dosis diarias que generaban una exposición sistémica equivalente a 30 veces la causada por la dosis terapéutica en humanos (DTH) de desloratadina produjo una elevada incidencia de tumores hepatocelulares. Sin embargo, en ratones con la administración de desloratadina también por 2 años en dosis que originaban una exposición hasta a 27 veces la reportada con la DTH, no se evidenció la carcinogenicidad. Se desconocen las implicaciones clínicas de dichos hallazgos.

Los ensayos de mutagenicidad realizados resultaron negativos.

En estudios de reproducción en ratas con niveles de exposición a desloratadina 50 - 120 veces superiores a los observados con la DTH, se observó aumento de las



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

pérdidas pre-implantación, disminución del número de implantaciones y bajo peso de las crías al nacer. Sin embargo, no se observó teratogenicidad en ratas ni en conejos con exposición a desloratadina equivalente a 210 y 230 veces, respectivamente, la generada por la DTH.

## **Montelukast**

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con niveles de exposición sistémica a montelukast equivalentes a 75 y 120 veces, respectivamente, los registrados en humanos con dosis terapéuticas resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas (test de Ames, ensayo de elución alcalina en hepatocitos de rata, ensayo de aberración cromosómica en células ováricas de hamster chino y ensayo de aberración cromosómica en médula ósea de ratón).

Los estudios de reproducción en ratas y conejos expuestos durante la gestación a dosis diarias de montelukast equivalentes a 100 y 110 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos, no mostraron teratogenicidad ni efectos adversos sobre el desarrollo embrio-fetal.

En ratas hembra la administración de dosis de montelukast que causaban una exposición sistémica 70 veces superior a la estimada con la dosis máxima recomendada en humanos redujo la fertilidad y la fecundidad. En ratas macho, sin embargo, con una exposición 160 veces mayor no se afectó la capacidad reproductiva de los animales.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y asma concomitante.

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

Desloratadina 2,5 mg - montelukast 5 mg tabletas masticables

Niños de 6 a 14 años: Una (1) tableta masticable al día.

Desloratadina 5 mg - montelukast 10 mg tabletas recubiertas

Adultos y niños mayores de 15 años: Una (1) tableta recubierta al día.

### **5.2. Dosis máxima**

La dosis usual establecida. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se debe ajustar la dosis de desloratadina reduciendo su frecuencia de administración de cada 24 horas a cada 48 horas. Con montelukast no se requieren ajustes. Por lo tanto, como el producto es una combinación a dosis fijas de dichos fármacos, lo cual impide el ajuste individual de los mismos, su uso en tales pacientes no es recomendable.

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se debe ajustar la dosis de desloratadina reduciendo su frecuencia de administración de cada 24 horas a cada 48 horas. Con montelukast no se requieren ajustes. Por lo tanto, como el producto es una combinación a dosis fijas de dichos fármacos, lo cual impide el ajuste individual de los mismos, su uso en tales pacientes no es recomendable.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No se han descrito pautas especiales de dosificación de desloratadina o montelukast para estos pacientes. Usar la dosis usual.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### **Con desloratadina**

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, prurito, erupción maculopapular, urticaria, anafilaxia).

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea, fatiga.

Muy raras: Mareo, somnolencia, insomnio, hiperactividad, crisis convulsivas.

#### **Trastornos cardiacos**

Muy raras: Taquicardia, palpitaciones.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Sequedad de la mucosa oral.

Muy raras: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea.

## **Trastornos hepatobiliares**

Muy raras: Aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, hepatitis.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy raras: Mialgia.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuencia no conocida: Infecciones del tracto respiratorio superior, aumento del apetito, fiebre, dismenorrea.

## **Con montelukast**

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raras: Diátesis hemorrágica incrementada.

Muy raras: Trombocitopenia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia).

Raras: Angioedema.

Muy raras: Infiltración hepática eosinofílica.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: Mareo, somnolencia, sueños anormales (incluyendo pesadillas), insomnio, sonambulismo, parestesia/hipoestesia, ansiedad, agitación (incluyendo agresividad u hostilidad), depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud y temblor), convulsiones.

Raras: Trastornos de atención, alteración de la memoria, tics.

Muy raras: Alucinaciones, desorientación, ideación y conducta suicida, síntomas obsesivo-compulsivos, disfemia.

Frecuencia no conocida: Cefalea.

### **Trastornos cardiacos**

Raras: Palpitaciones.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Epistaxis.

Muy raras: Síndrome de Churg-Strauss, eosinofilia pulmonar.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.  
Poco frecuentes: Boca seca, dispepsia.  
Frecuencia no conocida: Dolor abdominal.

## **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Transaminasas séricas elevadas.  
Muy raras: Hepatitis (incluyendo hepatitis colestásica, hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto).

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción.  
Poco frecuentes: Prurito, urticaria, hematomas.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia (incluyendo calambres musculares).

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior.  
Frecuentes: Pirexia.  
Poco frecuentes: astenia, malestar general, edema.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve).

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

#### **Con desloratadina**

No se han descrito interacciones de importancia clínica con la desloratadina.  
En estudios de comportamiento psicomotor el uso concurrente de desloratadina y alcohol no produjo alteraciones en el desempeño de los sujetos.

#### **Con montelukast**

En pacientes que reciben simultáneamente fenobarbital y montelukast se ha observado reducción de hasta un 40% del área bajo la curva de concentración plasmática total del montelukast y se presume que dicho efecto podría ocurrir también



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

con otros inductores de las enzimas que metabolizan al montelukast (CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4), como fenitoína y rifampicina, entre otros.

La administración conjunta de gemfibrozilo y montelukast se ha asociado a incrementos de la exposición sistémica del montelukast, aunque en magnitudes que no ameritan el ajuste de la dosificación de este.

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Los antihistamínicos, en general, pueden alterar el resultado de las pruebas de reactividad dérmica a alérgenos. Para evitarlo con este producto se recomienda interrumpir la terapia 72 horas antes de la prueba.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

El producto no debe ser usado para el manejo de las crisis agudas de asma.

En algunos pacientes la combinación de desloratadina y montelukast puede causar mareo y somnolencia, lo cual podría comprometer la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser advertidos en tal sentido.

Con el uso de montelukast se han reportado efectos neuropsiquiátricos que incluyen: agitación, irritabilidad, conducta agresiva u hostil, alucinaciones, depresión, trastornos de memoria, sueños anormales, ideación suicida, intento suicida y suicidio. Por ello, durante el tratamiento con este producto se debe vigilar al paciente y, ante cualquier manifestación de inestabilidad emocional o alteración repentina de conducta, suspender el medicamento y evaluar la condición. Los pacientes y sus familiares (en caso de niños) o acompañantes deben ser informados al respecto, al objeto de que notifiquen al médico si ocurre alguna situación que sugiera un riesgo potencial. En tales casos se deberá considerar el balance riesgo/beneficio de mantener o suspender definitivamente el uso del producto.

En pacientes asmáticos tratados con montelukast se han descrito casos raros de eosinofilia sistémica que se presenta en ocasiones con síntomas clínicos de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto objetiva entre el montelukast y dicha complicación, durante el tratamiento con este producto se debe considerar su posibilidad ante la aparición de eosinofilia, erupción vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatías.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se ha determinado en reportes de casos post comercialización que al administrarse montelukast sódico en adolescentes y adultos se incrementó el riesgo de "pensamiento y conducta con tendencia suicidas y otros cambios conductuales como ansiedad y depresión", lo que amerita un control estricto del paciente desde el inicio del tratamiento.

Usar con precaución en ancianos.

## 8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales individuales con desloratadina y montelukast, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de su uso combinado en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el empleo del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de real necesidad. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo - beneficio sea favorable.

## 8.3. Lactancia

Dado que la desloratadina difunde a la leche materna y no se conoce si ocurre lo mismo con montelukast, ni se dispone de información sobre la seguridad del uso combinado de ambos durante la lactancia, se debe evitar el empleo del producto en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los constituyentes de la fórmula o a la loratadina.  
Insuficiencia hepática y/o renal.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No se conocen casos graves por sobredosificación de desloratadina o montelukast. En adultos, tras la ingestión de 45 mg de desloratadina (9 veces la dosis terapéutica) no se presentaron eventos clínicamente importantes. Con montelukast, dosis de hasta 200 mg/día (20 veces la dosis terapéutica) por 22 semana han resultado bien toleradas y sin efectos adversos asociados.

En general, no cabe esperar manifestaciones distintas a las reportadas como reacciones adversas con las dosis terapéuticas usuales.

### 10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal de los fármacos (emesis



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

o lavado gástrico-según la condición del paciente-más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

La hemodiálisis es inefectiva para remover la desloratadina circulante y se desconoce su utilidad en el caso del montelukast.

## 11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, á suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2024