

## COMPOSICIÓN:

Cada tableta recubierta contiene:

Montelukast 10 mg

Levocetirizina 5 mg

Excipientes c.s.p.

## VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

## PROPIEDADES FARMACODINAMICAS:

- Los leucotrienos cisteínicos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos mediadores se unen a los receptores de los leucotrienos cisteínicos (CysLT) que se encuentran en las vías respiratorias humanas y producen diversos efectos sobre ellas, incluidos broncoespasmo, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLT son liberados en la mucosa nasal después de la exposición al alérgeno, en ambas reacciones, tanto de fase temprana como tardía, y se asocian con síntomas de rinitis alérgica.
- Montelukast es un compuesto oral activo que se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT. El Montelukast inhibe la acción fisiológica del LTD<sub>4</sub> en el receptor CysLT sin ninguna actividad agonista.
- La respuesta inflamatoria al alérgeno implica una serie de mediadores químicos. Inicialmente, los mastocitos liberan histamina, la que induce una serie adicional de reacciones en otras células. Entre estas se encuentran los fibroblastos y las células epiteliales, los neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, plaquetas y linfocitos. La Cetirizina actúa sobre algunos de estos mediadores.
- También suprime la migración de los neutrófilos en todas las reacciones en las que interviene el IgE. También reduce la infiltración de eosinófilos en la mucosa nasal de los pacientes con rinitis estacional alérgica, igual que en los sujetos con urticaria inducida por factores físicos
- Levocetirizina, es el enantiómero (R) de Cetirizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores de histamina H<sub>1</sub> periféricos.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

- Debido a que Montelukast y Levocetirizina presentan mecanismos farmacocinéticos diferentes es muy poco probable que exista una interacción relevante entre ambos.
- Tanto Montelukast como Levocetirizina se pueden administrar con o sin alimentos y no existen cambios significativos en el perfil farmacocinético, es de esperar, por tanto que el ayuno o la ingesta de alimentos no afecten a la combinación.

## Absorción:

- Montelukast: se absorbe rápidamente después de la administración oral. La concentración plasmática máxima (C<sub>máx.</sub>) se alcanza 3 horas (T<sub>máx.</sub>) después de la administración en adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es de 64%. La biodisponibilidad oral y la C<sub>máx.</sub>, no son influenciadas por una comida estándar.
- Levocetirizina: se absorbe rápidamente y en forma extensa después de la administración oral. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan 0.9 horas después de la dosificación. El estado estacionario se alcanza después de dos días. El grado de absorción es independiente de la dosis y no es alterado por el alimento, pero se reduce la concentración máxima y es retrasada.

## Distribución:

- Montelukast: Se une en más de 99% a las proteínas del plasma. Su volumen de distribución en estado de equilibrio es de 8-11 litros.
- Levocetirizina: No hay datos de la distribución en tejidos disponibles en humanos ni en lo referente al paso de la Levocetirizina a través de la barrera hematoencefálica. La Levocetirizina se une en 90% a las proteínas del plasma. La distribución de la Levocetirizina es restrictiva, pues el volumen de distribución es de 0.4 L/kg.

## Biotransformación:

- Montelukast: Se metaboliza en forma extensa. En estudios a dosis terapéuticas, las concentraciones en plasma de los metabolitos del Montelukast son no significativas en estado de equilibrio en adultos y niños. De acuerdo con otros resultados in vitro con microsomas humanos del hígado, las concentraciones terapéuticas en plasma del Montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. La contribución de los metabolitos al efecto terapéutico del montelukast es mínima.
- Levocetirizina: El grado del metabolismo de la Levocetirizina en humanos es menos

de 14% de la dosis administrada y se espera que las diferencias resultantes de polimorfismo genético o de la toma concomitante de inhibidores enzimáticos sean insignificantes. Las vías metabólicas incluyen la oxidación aromática, la desalquilación de N- y O- y la conjugación con taurina. Las vías de desalquilación están mediadas sobre todo por el CYP 3A4 mientras que la oxidación aromática implica isoformas múltiples de CYP, algunas no identificadas. La Levocetirizina no tiene actividad en las isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 en concentraciones superiores a la concentración pico alcanzadas después de una dosis oral de 5 mg.

## Eliminación:

- Montelukast: La depuración del plasma del Montelukast alcanza un promedio de 45 ml/min en adultos sanos. Después de una dosis oral de Montelukast marcado con un isótopo radiactivo, 86% de la radiactividad fue recuperada en heces de 5 días y < 0.2% fue recuperado en orina. Junto con las estimaciones de la biodisponibilidad del Montelukast administrado vía oral, esto indica que el Montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente vía biliar.
- Levocetirizina: La vida media en plasma en adultos es de 7.9 ± 1.9 horas. La depuración media corporal total observable es de 0.63 ml/min/kg. La ruta principal de la excreción de la Levocetirizina y de sus metabolitos es vía urinaria, correspondiente a un promedio de 85.4% de la dosis. Por vía fecal se elimina solamente 12.9% de la dosis. La Levocetirizina se excreta tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica en pacientes mayores de 15 años. Tratamiento de rinitis estacional.

## CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a derivados de la piperazina.
- Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.
- Pacientes con insuficiencia renal severa con depuración de creatinina menor a 10 ml/min.
- Hiperplasia prostática.
- Pacientes menores de 15 años.
- Embarazo y lactancia.

## REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras el inicio de la comercialización de Montelukast:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: mayor posibilidad de hemorragia.
  - Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, infiltración eosinofílica hepática.
  - Trastornos psiquiátricos: anomalías del sueño incluyendo sonambulismo y pesadillas, alucinaciones, insomnio, hiperactividad psicomotora (que incluye irritabilidad, inquietud, excitación incluyendo comportamiento agresivo, hostilidad y temblor), depresión, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio) en casos muy raros.
  - Trastornos del sistema nervioso: mareo, somnolencia, parestesia / hipoestesia, convulsiones. Trastornos cardíacos: palpitaciones.
  - Trastornos gastrointestinales: diarrea, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos.
  - Trastornos hepatobiliares: niveles elevados de transaminasas séricas (TGO, TGP), hepatitis colestásica.
  - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares.
- Levocetirizina: Los efectos adversos de Levocetirizina se han definido, según su frecuencia de aparición como: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100); raros (> 1/10000 a < 1/1000); muy raros (< 1/10000).
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy raros: trombocitopenia.
  - Trastornos del sistema inmunológico: raros: hipersensibilidad. Muy raros: shock anafiláctico.
  - Trastornos psiquiátricos: frecuentes: somnolencia. Poco frecuentes: agitación. Raros: agresión, confusión, depresión, alucinaciones, insomnio. Muy raros: tics.

- Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: mareos, cefaleas. Poco frecuentes: parestesias. Raros: convulsiones, trastornos del movimiento. Muy raros: disgeusia, síncope, temblores, distonía, disquinesia.
- Trastornos oculares: muy raros: trastorno de la acomodación, visión borrosa, giro ocular.
- Trastornos cardíacos: raros: taquicardia. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuentes: faringitis.
- Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dolor abdominal, boca seca, náuseas. Poco frecuentes: diarrea.
- Trastornos hepato biliares: raros: función hepática anormal (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, gamma-GT y bilirrubina).

Se han informado efectos secundarios para la salud mental que pueden incluir pensamientos o acciones suicidas en pacientes que toman el medicamento para el asma y alergias. Se aconseja restringir el uso para la rinitis alérgica.

#### PRECAUCIONES DURANTE EL EMBARAZO:

El uso de Montelukast + Levocetirizina está contraindicado durante el embarazo por lo que se debe tener precaución al prescribirlo en mujeres embarazadas.

#### PRECAUCIONES DURANTE LA LACTANCIA:

No se sabe si Montelukast se excreta en leche humana. Montelukast puede ser utilizado en la lactancia solamente si se considera ser claramente indispensable. La Levocetirizina es excretada en la leche materna. Se debe tener precaución al prescribirse a mujeres en lactancia.

#### PRECAUCIONES ESPECIALES:

Los pacientes que intenten realizar actividades potencialmente peligrosas como conducir vehículos o utilizar maquinarias, no deben exceder la dosis recomendada y deben tomar en cuenta su respuesta al medicamento ante la eventual presencia de ciertos efectos adversos como mareo o somnolencia. En estos pacientes sensibles, el uso concomitante con alcohol u otros depresores del SNC puede causar reducciones adicionales en el estado de alerta y alteración del desempeño.

#### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS:

**Montelukast:** En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis recomendada de Montelukast no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: Teofilina, Prednisona, Prednisolona, anticonceptivos orales (Ethinilestradiol 35 mcg / Noretindrona 1 mg), Terfenadina, Digoxina y Warfarina. A su vez fue usado concomitantemente con un amplio rango de fármacos comúnmente prescritos en estudios clínicos sin presentar evidencias de interacciones clínicas adversas. Estos medicamentos incluyeron hormonas tiroideas, sedantes hipnóticos, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y descongestivos. Con dosis elevadas de Montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.

**Levocetirizina:** Datos de estudios in vitro indican que es improbable que se presenten interacciones farmacocinéticas con el uso de Levocetirizina a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos. No hay estudios in vivo sobre interacciones fármaco-fármaco con Levocetirizina, si los hay con el racémico cetirizina.

Los estudios de interacción farmacocinéticos con cetirizina no demostraron interacción con Antipirina, Pseudoefedrina, Eritromicina, Azitromicina, Ketoconazol y Cimetidina. Se reportó una pequeña disminución en el clearance de Cetirizina causado por una dosis de 400 mg de Teofilina. Es posible que dosis mayores de Teofilina puedan tener un mayor efecto. El ritonavir incrementa el ABC de concentración plasmática de cetirizina alrededor del 42% acompañado por un aumento de la vida media (53%) y una disminución del clearance (29%) de Cetirizina. La biodisponibilidad de ritonavir no fue alterada por la administración concomitante de Cetirizina.

#### DOSIFICACIÓN:

Adultos y adolescentes a partir de los 15 años o mayores: 1 tableta recubierta por día. El horario de la administración debe individualizarse según las necesidades de cada paciente y puede ser administrado con o sin alimentos.

#### ACCIONES A TOMAR EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Montelukast y de Levocetirizina.

En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático o de sostén. Se debe considerar el lavado gástrico después de la ingesta de corta ocurrencia. Se desconoce si Montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. Levocetirizina no se elimina efectivamente por diálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano.

#### PRESENTACIÓN:

Caja x 3 blíster x 10 tabletas recubiertas c/u + prospecto

#### RECOMENDACIONES:

- Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.
- Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

#### VENTA BAJO RECETA MÉDICA



Farmayala Medicines