

MONTEZAL

(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

1.16.2 Feuille d'information pour les patients

NOTICE :

INFORMATIONS POUR L'UTILISATEUR

MONTEZAL

Montelukast sodique 10 mg et comprimés de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

Nom du produit/Nom de marque :

MONTEZAL

(Comprimés de montélukast sodique 10 mg et de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

Formulaire pharmaceutique:

Comprimé pelliculé

Composition:

Chaque comprimé pelliculé contient :

Montélukast sodique USP

Équivalent au Montelukast 10mg

Chlorhydrate de lévocétirizine 5mg

Excipients qs

Couleur : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

Code ATC : R03DC53

Groupe pharmacothérapeutique :

Montelukast - Antagoniste sélectif et actif par voie orale des récepteurs des cystéinyl leucotriènes (CysLT1).

Lévocétirizine - Antagoniste des récepteurs de l'histamine H1 actif, puissant, sélectif et à longue durée d'action par voie orale, sans activité anticholinergique.

Description : Couleur marron clair, forme ronde, biconvexe, comprimé pelliculé, uni sur les deux faces.

Pharmacologie:

Montelukast-



MONTEZAL
(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de
chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

Le montélukast antagonise sélectivement le leucotriène D₄ (LTD₄) au niveau du récepteur cystéinyl leucotriène, CysLT₁, dans les voies respiratoires humaines. Le montélukast inhibe les actions de LTD₄ au niveau du récepteur CysLT₁, empêchant l'œdème des voies respiratoires, la contraction des muscles lisses et la sécrétion accrue de mucus épais et visqueux.

Lévocétirizine-

La lévocétirizine, l'énantiomère actif de la cétirizine, est un antihistaminique ; ses principaux effets sont médiés via l'inhibition sélective des récepteurs H₁. La lévocétirizine a une affinité pour le récepteur H₁ humain 2 fois supérieure à celle de la cétirizine.

Effet pharmacodynamique :

Montelukast-

Les cystéinylleucotriènes (LTC₄, LTD₄ et LTE₄) sont de puissants eicosanoïdes inflammatoires libérés par diverses cellules, notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces médiateurs pro-asthmiques importants se lient aux récepteurs des cystéinyl leucotriènes (CysLT). Le récepteur CysLT de type 1 (CysLT₁) se trouve dans les voies respiratoires humaines (y compris les cellules musculaires lisses des voies respiratoires et les macrophages des voies respiratoires) et sur d'autres cellules pro-inflammatoires (y compris les éosinophiles et certaines cellules souches myéloïdes). Les CysLT ont été corrélées avec la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique.

Dans la rhinite allergique, les CysLT sont libérées de la muqueuse nasale après exposition à des allergènes au cours des réactions de phase précoce et tardive et sont associées aux symptômes de la rhinite allergique. Il a été démontré que la provocation intranasale avec les CysLT augmente la résistance des voies respiratoires nasales et les symptômes d'obstruction nasale.

Le montélukast est un composé actif par voie orale qui se lie avec une affinité et une sélectivité élevées au récepteur CysLT₁. Le montélukast inhibe les actions physiologiques de LTD₄ au niveau du récepteur CysLT₁ sans aucune activité agoniste.

Lévocétirizine-

La lévocétirizine, l'énantiomère R de la cétirizine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H₁ périphériques. Des études de liaison ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs H₁ humains. La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine. La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H₁ avec une demi-vie de 115 ± 38 min. Après administration unique, la lévocétirizine présente une occupation des récepteurs de 90 % à 4 heures et de 57 % à 24 heures.

Une étude expérimentale pharmacodynamique in vivo (technique de la chambre cutanée) a montré trois principaux effets inhibiteurs de la lévocétirizine 5 mg dans les



MONTEZAL
(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de
chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

6 premières heures de réaction induite par le pollen par rapport au placebo chez 14 patients adultes : inhibition de la libération de VCAM-1, modulation de la perméabilité vasculaire et une diminution du recrutement des éosinophiles.

Mécanisme d'action :

Montelukast-

Le montélukast antagonise sélectivement le leucotriène D₄ (LTD₄) au niveau du récepteur cystéinyl leucotriène, CysLT₁, dans les voies respiratoires humaines. Le montélukast inhibe les actions de LTD₄ au niveau du récepteur CysLT₁, empêchant l'œdème des voies respiratoires, la contraction des muscles lisses et la sécrétion accrue de mucus épais et visqueux.

Lévocétirizine-

La lévocétirizine, l'énantiomère actif de la cétirizine, est un antihistaminique ; ses principaux effets sont médiés via l'inhibition sélective des récepteurs H₁. La lévocétirizine a une affinité pour le récepteur H₁ humain 2 fois supérieure à celle de la cétirizine.

Pharmacocinétique :

Montelukast-

Absorption:

Après administration du comprimé pelliculé à 10 mg à des adultes à jeun, le pic moyen de concentration plasmatique de montelukast (C_{max}) est atteint en 3 à 4 heures (T_{max}). La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la C_{max} ne sont pas influencées par un repas standard le matin.

Distribution:

Le montélukast est lié à plus de 99 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution à l'état d'équilibre du montélukast est en moyenne de 8 à 11 litres. Des études chez le rat avec du montélukast radiomarké indiquent une distribution minimale à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations de matériel radiomarké 24 heures après l'administration étaient minimales dans tous les autres tissus.

Métabolisme:

Le montélukast est largement métabolisé. Des études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains indiquent que les cytochromes P450 3A4 et 2C9 sont impliqués dans le métabolisme du montélukast. Le montélukast n'inhibe pas le CYP 2C8 in vivo et ne devrait donc pas modifier le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme.

Élimination:



MONTEZAL

(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

La clairance plasmatique du montélukast est en moyenne de 45 ml/min chez l'adulte en bonne santé. Après administration orale d'une dose de montélukast radiomarké, 86 % de la radioactivité a été récupérée dans les selles de 5 jours et moins de 0,2 % a été récupérée dans l'urine. Couplé aux estimations de la biodisponibilité orale du montélukast, cela indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement par la bile.

Dans plusieurs études, la demi-vie plasmatique moyenne du montélukast variait de 2,7 à 5,5 heures chez de jeunes adultes en bonne santé. La pharmacocinétique du montélukast est presque linéaire pour des doses orales allant jusqu'à 50 mg.

Lors d'une administration unique quotidienne de 10 mg de montélukast, il y a peu d'accumulation de la molécule mère dans le plasma (14 %).

Lévocétirizine-

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire, indépendante de la dose et du temps, avec une faible variabilité interindividuelle. Le profil pharmacocinétique est le même lorsqu'il est administré sous forme d'énantiomère unique ou lorsqu'il est administré sous forme de cétirizine. Aucune inversion chirale ne se produit pendant le processus d'absorption et d'élimination.

Absorption:

La lévocétirizine est rapidement et largement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 gh après l'administration. L'état d'équilibre est atteint après deux jours. Les concentrations maximales sont généralement de 270 ng/ml et 308 ng/ml après une dose unique et une dose répétée de 5 mg od, respectivement. L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par la nourriture, mais la concentration maximale est réduite et retardée.

Distribution:

Aucune donnée de distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme, ni concernant le passage de la lévocétirizine à travers la barrière hémato-encéphalique. La lévocétirizine est liée à 90 % aux protéines plasmatiques. La distribution de Levocetirizine est restrictive, car le volume de distribution est de 0,4 l/kg.

Métabolisme:

L'ampleur du métabolisme de la lévocétirizine chez l'homme est inférieure à 14 % de la dose. Par conséquent, les différences résultant du polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques devraient être négligeables. Les voies métaboliques comprennent l'oxydation aromatique, la N- et O-désalkylation et la conjugaison de la taurine. Les voies de désalkylation sont principalement médiées par le CYP 3A4 tandis que l'oxydation aromatique implique des isoformes CYP multiples et/ou non identifiées. La lévocétirizine n'a eu aucun effet sur les activités des isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 à des concentrations bien supérieures aux concentrations maximales atteintes après une dose orale de 5 mg.



MONTEZAL

(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

En raison de son faible métabolisme et de l'absence de potentiel d'inhibition métabolique, l'interaction de la lévocétirizine avec d'autres substances ou vice versa, est peu probable.

Élimination:

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de $7,9 \pm 1,9$ heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne est de 0,63 ml/min kg. La principale voie d'excrétion de la lévocétirizine et de ses métabolites est l'urine, représentant en moyenne 85,4 % de la dose. L'excrétion via les fèces ne représente que 12,9 % de la dose. La lévocétirizine est excrétée à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

Les indications:

Le montélukast plus lévocétirizine est indiqué pour le soulagement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière et perannuelle et dans le traitement de l'asthme comorbide.

Contre-indication :

Montelukast and Levocetirizine Tablet est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue au montélukast, à la lévocétirizine, à d'autres dérivés de la pipérazine ou à l'un des excipients.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère à une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.
- Chez les patients sous hémodialyse.
- Chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose.
- Le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne doit pas prendre ce médicament.
- Chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Interaction médicamenteuse:

Montelukast :

Le montélukast étant métabolisé par le CYP 3A4, la prudence s'impose lorsque le montélukast est co-administré avec des inducteurs du CYP 3A4, tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9) a multiplié par 4,4 l'exposition systémique au montélukast. Aucun ajustement posologique systématique du montélukast n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient du risque d'augmentation des effets indésirables.



MONTEZAL
(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de
chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

Lévocétirizine :

Le degré d'absorption de la lévocétirizine n'est pas réduit avec de la nourriture bien que le taux d'absorption soit diminué.

Des études d'intrication de médicament ont été réalisées avec la cétirizine racémique.

Il y avait une petite diminution (~ 16 %) de la clairance de la cétirizine causée par une dose de 400 mg de théophylline. Il est possible que des doses plus élevées de théophylline aient un effet plus important.

Le ritonavir a augmenté l'ASC plasmatique de la cétirizine d'environ 42 %, accompagnée d'une augmentation de la demi-vie (53 %) et d'une diminution de la clairance (29 %) de la cétirizine.

Dosage et administration :

Pour les adultes de > 15 ans 1 comprimé une fois par jour ou tel que prescrit par le médecin.

Mode d'administration :

Administration par voie orale.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le montélukast ou la lévocétirizine chez les femmes enceintes. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs en ce qui concerne les effets sur la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.

Les données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation de cause à effet entre le montélukast et des malformations (c'est-à-dire des malformations des membres) qui ont été rarement rapportées dans le monde après commercialisation. Étant donné que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, cette association doit être évitée pendant la grossesse.

On ne sait pas si le montélukast est excrété dans le lait maternel. Il a été rapporté que la cétirizine est excrétée dans le lait maternel humain. La lévocétirizine étant également susceptible d'être excrétée dans le lait maternel, cette association n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Les patients doivent éviter de s'engager dans des activités dangereuses nécessitant une vigilance mentale complète telles que la conduite ou l'utilisation de machines lors de la prise de cette association .

Surdosage :



MONTEZAL

(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

Il n'y a pas de données rapportées sur le surdosage de cette combinaison. Cependant, un surdosage a été rapporté avec des molécules individuelles.

Montelukast-

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation et les études cliniques avec le montélukast. Ceux-ci incluent des rapports chez les adultes et les enfants avec une dose aussi élevée que 1000 mg.

Il n'y avait pas d'effets indésirables dans la majorité des rapports de surdosage.

En cas de surdosage, il est raisonnable d'employer les mesures de soutien habituelles ; par exemple, retirer le matériau non absorbé du tractus gastro-intestinal, effectuer une surveillance clinique et instituer une thérapie de soutien, si nécessaire.

On ne sait pas si le montélukast est éliminé par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

Lévocétirizine-

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une somnolence chez les adultes et chez les enfants, initialement une agitation et une agitation, suivies d'une somnolence. Il n'existe aucun antidote spécifique connu à la lévocétirizine. En cas de surdosage, envisager des mesures standard pour éliminer tout médicament non absorbé. Un lavage gastrique doit être envisagé après une ingestion à court terme. La lévocétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

Effets secondaires:

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets indésirables de cette association. Cependant, des effets indésirables ont été signalés avec des molécules individuelles.

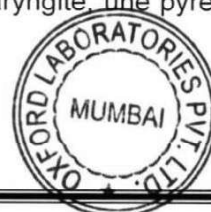
Montelukast-

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les essais cliniques contrôlés étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, fièvre, céphalée, pharyngite, toux, douleur abdominale, diarrhée, otite moyenne, grippe, rhinorrhée, sinusite, otite, douleur abdominale, asthénie/fatigue, fièvre, traumatisme, dyspepsie, douleurs dentaires, gastro-entérite infectieuse, maux de tête, étourdissements, grippe, toux, congestion nasale, éruption cutanée, augmentation des ALAT et ASAT et pyurie.

Avec un traitement prolongé, le profil des effets indésirables n'a pas changé de manière significative.

Lévocétirizine-

L'utilisation de la lévocétirizine a été associée à des céphalées de somnolence, de la fatigue, une rhinopharyngite, une bouche sèche et une pharyngite, une pyrexie, une somnolence, une toux et une épistaxis.



MONTEZAL

(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

D'autres incidences peu fréquentes d'effets indésirables tels que l'asthénie ou les douleurs abdominales et la rétention urinaire ont été observées.

Avertissements et précautions:

Montelukast-

Conditions éosinophiles :

Les patients sous traitement par montélukast peuvent présenter une éosinophilie systémique présentant parfois des caractéristiques cliniques de vascularite compatibles avec le syndrome de Churg-Strauss, une affection souvent traitée par une corticothérapie systémique. Ces événements ont généralement, mais pas toujours, été associés à la réduction de la corticothérapie orale.

Les médecins doivent être attentifs à l'éosinophilie, à l'éruption vasculitique, à l'aggravation des symptômes pulmonaires, aux complications cardiaques et/ou à la neuropathie chez leurs patients. Une association causale entre le montélukast et ces affections sous-jacentes n'a pas été établie.

Les patients présentant une sensibilité connue à l'aspirine doivent continuer à éviter l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant qu'ils prennent du montélukast.

Événements neuropsychiatriques :

Des événements neuropsychiatriques ont été rapportés chez des patients adultes, adolescents et pédiatriques prenant du montélukast. Les rapports post-commercialisation avec l'utilisation du montélukast incluent agitation, comportement agressif ou hostilité, anxiété, dépression, désorientation, anomalies des rêves, hallucinations, insomnie, irritabilité, agitation, somnambulisme, pensées et comportements suicidaires (y compris le suicide) et tremblements.

Les patients et les prescripteurs doivent être attentifs aux événements neuropsychiatriques.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent informer leur médecin prescripteur si ces changements surviennent. Les prescripteurs doivent soigneusement évaluer les risques et les bénéfices de la poursuite du traitement par montélukast si de tels événements se produisent .

Lévocétirizine-

Dans les essais cliniques, la survenue de somnolence, de fatigue et d'asthénie a été rapportée chez certains patients sous traitement par la lévocétirizine. Les patients doivent éviter de s'engager dans des activités dangereuses nécessitant une vigilance mentale complète telles que la conduite ou l'utilisation de machines lors de la prise de lévocétirizine.



MONTEZAL

(comprimés de montélukast sodique 10 mg et de chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg)

OXFORD

L'utilisation concomitante de lévocétirizine avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central doit être évitée car des réductions supplémentaires de la vigilance et une altération supplémentaire des performances du système nerveux central peuvent survenir.

La rétention urinaire a été signalée après la commercialisation de la lévocétirizine. La lévocétirizine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par exemple, lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique) car la lévocétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire. Arrêtez, si la rétention urinaire se produit.

Taille du paquet :

1 x 10 (10's) Comprimés pelliculés dans une plaquette thermoformée (Alu-Alu) emballés dans un carton avec notice.

Stockage:

Conserver en dessous de 25°C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Statut de prescription :

Prescrire un médicament

MONTEZAL ne peut être vendu sans prescription médicale.

Durée de conservation :

3 ans à compter de la date de fabrication.

Fabriqué par:

Laboratoires d'Oxford Pvt. Ltd.

B-306, Crystal Plaza, New Link Road,

Andheri (Ouest), Mumbai - 400053, Inde.

