

For EXPORT

Front Leaflet Size : 173mm X 145mm Paper : 60gsm Maplitho Colour : Single colour Fold : As per carton Date : 21.03.2023

5 mg une fois par jour chez les patients âgés de 12 ans et plus, et par la comparaison pharmacocinétique chez les adultes et les enfants. Chez les enfants de 2 à 6 ans, la dose recommandée de 2,5 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

Utilisation gériatrique
Montelukast : aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et d'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certains individus plus âgés ne peut être exclue.
Lévocétirizine : les études cliniques sur la lévocétirizine pour chaque indication approuvée n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. L'autre expérience clinique annoncée n'a pas identifié de différences dans les réponses entre les patients assez âgés et plus jeunes. En général, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être prudente, en commençant généralement à l'extrémité inférieure de la plage posologique reflétant la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

EFFECTS INDÉSIRABLES
Montelukast : les effets secondaires courants comprennent la dyspepsie, les douleurs abdominales, les éruptions cutanées, les étourdissements, les maux de tête, la fatigue, la fièvre, les traumatismes, la toux et la congestion nasale.
Lévocétirizine : l'utilisation de la lévocétirizine a été associée à de la somnolence, de la fatigue, une rhinopharyngite, une bouche sèche et une pharyngite chez les sujets de 12 ans et plus. D'autres incidences peu fréquentes d'effets indésirables tels que l'asthénie ou les douleurs abdominales ont été observées.

SURDOSAGE
Il n'y a pas de données pour prouver 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 montelukast. Ceux-ci incluent des rapports chez les adultes et les enfants avec une dose aussi élevée que 1000 mg. Les résultats cliniques et de laboratoire observés étaient cohérents avec le profil d'innocuité chez les patients adultes et pédiatriques. Il n'y avait aucun effet indésirable dans la majorité des rapports de surdosage. Les effets indésirables les plus fréquents correspondaient au profil d'innocuité du montelukast et comprenaient des douleurs abdominales, de la somnolence, de la soif, des céphalées, des vomissements et une hyperactivité psychomotrice. On ne sait pas si le montelukast est éliminé par dialyse péritonéale ou hémodialyse.
Lévocétirizine : les symptômes d'un surdosage peuvent inclure une somnolence chez les adultes et initialement une agitation et une agitation suivies d'une somnolence chez les enfants. Il n'existe aucun antidote spécifique connu à la lévocétirizine. En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou de soutien est recommandé. La lévocétirizine n'est pas éliminée efficacement par dialyse et la dialyse sera inefficace à moins qu'un agent dialysable n'ait été ingéré de façon concomitante.

STOCKAGE
Conserver en dessous de 30°C, A l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRÉSENTATION
ONTIME (Dichlorhydrate De Lévocétirizine Et Montelukast Comprimés) est disponible en Alu-Alu Blister de 10 Comprimés.

® Marque déposée

Fabriqué en Inde par :
UTTARANCHAL BIOTECH LIMITED
Jai Nagar No. 3, Dineshpur Road,
Rudrapur - 263153, Uttarakhand, INDIA.

UP182-AA

À l'usage d'un médecin agréé, d'un hôpital ou d'un laboratoire uniquement

DICHLORHYDRATE DE LÉVOCÉTIRIZINE ET
MONTÉLUKAST COMPRIMÉS

ONTIME®

COMPOSITION
Chaque comprimé pelliculé contient :
Dichlorhydrate de lévocétirizine USP 5 mg
Montelukast sodique BP 10 mg
Équivalent à Montelukast 10 mg
Excipients q.s.
Couleur : dioxyde de titane BP

DESCRIPTION
Le montelukast sodique est un antagoniste sélectif et actif par voie orale des récepteurs des leucotriènes qui inhibe le récepteur des cystéinyl leucotriènes (CysLT1). La lévocétirizine est l'énantiomère R de la cétirizine. La lévocétirizine est un antagoniste des récepteurs de l'histamine H1 actif par voie orale, puissant, sélectif et à longue durée d'action sans activité anticholinergique. Des études récentes ont démontré que la rhinite allergique [RA], lorsqu'elle est traitée en concomitance avec un antileucotriène (montelukast) et un antihistaminique (lévocétirizine), présente un soulagement des symptômes significativement meilleur par rapport à la modeste amélioration des symptômes de la rhinite avec chacun des traitements seuls.

PHARMACOLOGIE
Comme ONTIME est une combinaison de montelukast et de lévocétirizine ; les propriétés pharmacologiques des deux molécules sont données séparément :

PHARMACODYNAMIQUE
Montelukast :
Le montelukast provoque une inhibition des récepteurs des cystéinylleucotriènes des voies respiratoires, comme en témoigne sa capacité à inhiber la bronchoconstriction due au LTD4 inhalé chez les asthmatiques. Des doses aussi faibles que 5 mg provoquent un blocage substantiel de la bronchoconstriction induite par le LTD4.
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 (Ki = 3,2 nmol/l). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine (Ki = 6,3 nmol/l). La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H1 avec une demi-vie de 115 ± 38 min. Des études pharmacodynamiques chez des volontaires sains démontrent qu'à la moitié de la dose, la lévocétirizine a une activité comparable à la cétirizine, tant au niveau cutané que nasal. Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique : 5 mg de lévocétirizine provoquent un profil d'inhibition de la papule et des poussées induits par l'histamine similaire à celui de 10 mg de cétirizine. Quant à la cétirizine, l'action sur les réactions cutanées induites par l'histamine est en décalage avec les concentrations plasmatiques. Les ECG n'ont pas montré d'effets pertinents de la lévocétirizine sur l'intervalle QT.

PHARMACOCINÉTIQUE
Montelukast :
Absorption : Après administration d'un comprimé de 10 mg à des adultes à jeun, le pic moyen de concentration plasmatique de montelukast (Cmax) est atteint en 3 à 4 heures (Tmax). La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la Cmax ne sont pas influencées par un repas standard le matin.
Distribution : le montelukast est lié à plus de 99 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution à l'état d'équilibre du montelukast est en moyenne de 8 à 11 litres.

Black

EXPORT

CAUTION TO THE PRINTER :

Before processing, please ensure that the ARTWORK available in the CD is exactly in line with HARD COPY of the approved artwork provided to you. In case of any FONTS / DESIGN are Mis-matching with the approved artwork, please inform to Purchase Dept. for further action. DO NOT MAKE ANY CHANGE IN THE ARTWORK WITHOUT WRITTEN INSTRUCTIONS FROM PURCHASE DEPT.

Prepared By	Verified By			Approved By		Authorised By	Checked By	Approved By
Designer	Quality Assurance	Quality Control	Production Dept.	Head QC	Head QA	Plant Head	Regulatory Dept.	MARKETING / EXPORT
	Product Permission / Literature	Monograph / Specification	Dimension / Printing Details					

For EXPORT

Back Leaflet Size : 173mm X 145mm Paper : 60gsm Maplitho Colour : Single colour Fold : As per carton Date : 21.03.2023

Métabolisme : le montélukast est largement métabolisé. Dans les études à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montélukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et les patients pédiatriques.

Élimination : 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 radiomarqué, 86 % de la radioactivité a été récupérée dans les prélèvements fécaux de 5 jours et < 0,2 % a été récupérée dans les urines. 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 uniguotidienne de montélukast à 10 mg, il y a peu d'accumulation de la molécule mère dans le plasma (~ 14 %).

Lévocabétrizine : la pharmacocinétique de la lévocabétrizine 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 lévocabétrizine est rapidement et largement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 h 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 administration unique et répétée de 5 mg o.d. dose, respectivement. L'étendue 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 sur la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme. La lévocabétrizine est liée à 90 % aux protéines plasmatiques. La distribution de la lévocabétrizine est restrictive, le volume de distribution étant de 0,4 l/kg.

Biotransformation : l'étendue du métabolisme de la lévocabétrizine chez l'homme est inférieure à 14 % de la dose et, 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 Odesalkylation 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 lévocabétrizine 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. En raison de son faible métabolisme et de l'absence de potentiel d'inhibition métabolique, l'interaction de la lévocabétrizine avec d'autres substances, ou vice-versa, est peu probable. La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7,9 + 1,9 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne est de 0,63 ml/min kg. La principale voie d'excrétion de la lévocabétrizine 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 lévocabétrizine est excrétée à la fois par filtration glomérulaire et par sec tubulaire actif.

INDICATIONS

Les comprimés ONTIME sont indiqués pour le soulagement des symptômes de la rhinite allergique [saisonnière ou perannuelle], comme prophylaxie de la rhinite allergique saisonnière et le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique comorbides chez les patients de 15 ans et plus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes (> 15 ans) : 1 comprimé une fois par jour

En raison du manque de données cliniques, l'administration de ce produit aux nourrissons de moins de 2 ans n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

ONTIME est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au montélukast sodique, à la lévocabétrizine ou à la cétirizine ou à tout autre composant de ce produit. ONTIME est également contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Montélukast : affections éosinophiles : dans de rares cas, les patients sous traitement par montélukast peuvent présenter atteints d'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.

Lévocabétrizine : les patients doivent éviter de s'engager dans des activités dangereuses nécessitant une vigilance mentale complète, telles que conduire ou faire fonctionner des machines lorsqu'ils prennent de la lévocabétrizine. La prudence est recommandée avec la consommation d'alcool et chez ceux qui prennent des dépresseurs du SNC.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Montélukast : Dans les études d'interactions médicamenteuses, la dose clinique recommandée de montélukast n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (noréthindrone 1 mg/éthinyloestradiol 35 mcg), terféadine, digoxine, et la warfarine. Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique supplémentaire n'ait été réalisée, le montélukast a été utilisé en concomitance avec une large gamme de médicaments couramment prescrits dans des études cliniques sans preuve d'interactions indésirables cliniques. Ces médicaments comprenaient des hormones thyroïdiennes, des hypnotiques sédatifs, des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, des benzodiazépines et des décongestionnants. Le phénobarbital, qui induit le métabolisme hépatique, a diminué l'ASC du montélukast d'environ 40 % après une dose unique de 10 mg de montélukast. Aucun ajustement posologique du montélukast n'est recommandé. Il est raisonnable d'employer une surveillance clinique appropriée lorsque de puissants inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que le phénobarbital ou la rifampicine, sont co-administrés avec le montélukast.

Lévocabétrizine : les données in vitro indiquent qu'il est peu probable que la lévocabétrizine produise des interactions pharmacocinétiques par inhibition ou induction des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments. Aucune étude d'interaction médicamenteuse in vivo n'a été réalisée avec la lévocabétrizine. Des études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées avec la cétirizine racémique. Les études d'interaction pharmacocinétique réalisées avec la cétirizine racémique ont démontré que la cétirizine n'interagissait pas avec l'antipyrine, la pseudoéphédrine, l'érythromycine, l'azithromycine, le kétoconazole et la cimétidine. 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. L'élimination du ritonavir n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de cétirizine.

Insuffisance rénale : la lévocabétrizine étant principalement excrétée dans l'urine, un ajustement posologique peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Insuffisance hépatique : le montélukast étant principalement excrété par la bile, la prudence s'impose lors de la prescription de cette association chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Grossesse : Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le montélukast ou la lévocabétrizine chez les femmes enceintes. Par conséquent, cette combinaison ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement : Étant donné que la lévocabétrizine est excrétée dans le lait maternel, l'association n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Utilisation pédiatrique :

Montélukast : L'innocuité du montélukast 4 mg, comprimé à croquer chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 14 ans souffrant de rhinite allergique est étayée par les données d'études menées chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 14 ans souffrant d'asthme. Une étude d'innocuité chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 14 ans atteints de rhinite allergique saisonnière a démontré un profil d'innocuité similaire. La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 mois souffrant d'asthme et de 6 mois souffrant de rhinite allergique n'ont pas été établies.

Lévocabétrizine : L'innocuité et l'efficacité de la lévocabétrizine chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans n'ont pas été établies. L'efficacité de la lévocabétrizine 2,5 mg une fois par jour pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière et per annuelle chez les enfants de 2 à 6 ans est étayée par l'extrapolation de l'efficacité démontrée de la lévocabétrizine