

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. NOM DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Montélukast sodique USP

Équivalent au Montelukast 10mg

de lévocétirizine 5mg

Véhicule:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Des comprimés enrobés.

4. PARTICULARITÉS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

montélukast et de lévocétirizine sont indiqués pour le soulagement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière et perannuelle et dans le traitement de l'asthme comorbide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour les adultes > 15 ans 1 comprimé une fois par jour ou selon les directives du médecin.

4.3 Contre-indications

Montelukast and Levocetirizine Tablet est contre-indiqué :

1. 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.
2. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.
3. Chez les patients hémodialysés.



4. Chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d' intolérance au galactose .
5. Déficit en Lapp lactase ou glucose- galactose malabsorption ne devrait pas prendre ce médicament
6. Chez les femmes enceintes ou allaitantes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Montelukast :

éosinophiles :

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

Les médecins doivent être attentifs à l'éosinophilie, aux éruptions vasculaires, 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 l'agitation, le comportement agressif ou l'hostilité, l'anxiété, la dépression, la désorientation, les rêves anormaux, les hallucinations, l'insomnie, l'irritabilité, l'agitation, le somnambulisme, les pensées et comportements suicidaires (y compris le suicide) et les tremblements. Les détails cliniques de certains rapports post-commercialisation concernant le montélukast semblent compatibles avec un effet induit par le médicament.

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

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

Lévocétirizine :

Dans les essais cliniques, de la somnolence, de la fatigue et de l'asthénie ont été rapportées chez certains patients sous traitement par la lévocétirizine . Pendant la prise de 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.

L'utilisation concomitante de lévocétirizine avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs 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.

Des cas de rétention urinaire ont été signalés 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 une rétention urinaire se produit.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des médicaments co-administrés sur Montelukast plus Lévocétirizine :

Montelukast :

L'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) du montélukast a diminué d'environ 40 % chez les sujets ayant reçu une co-administration de phénobarbital.

Le montélukast étant métabolisé par le CYP 3A4, des précautions doivent être prises lorsque le montélukast est co-administré avec des inducteurs du CYP 3A4 tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Des études in vitro ont montré que le montélukast est un substrat du CYP 2C8 et, dans une moindre mesure, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses impliquant le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a multiplié par 4,4 l'exposition systémique au montélukast. Aucun ajustement posologique systématique du montélukast n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec du gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient du risque d'augmentation des effets indésirables.

Lévocétirizine :

Il y avait une légère 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 degré d'absorption de la lévocétirizine n'est pas réduit avec de la nourriture bien que le taux d'absorption soit diminué.

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.

Effet du montélukast plus lévocétirizine sur les médicaments co-administrés :

Montelukast :

Bien qu'aucune autre étude d'interaction spécifique 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 cliniques indésirables. Ces médicaments comprenaient des hormones thyroïdiennes, des hypnotiques sédatifs, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des benzodiazépines et des décongestionnants.

Des études in vitro ont montré que le montélukast est un puissant inhibiteur du CYP 2C8. Cependant, les données d'une étude clinique sur les interactions médicamenteuses impliquant le montélukast et la rosiglitazone (un substrat de sonde représentatif des médicaments principalement métabolisés par le CYP 2C8) ont démontré que le montélukast n'inhibe pas le CYP 2C8 in vivo. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le montélukast modifie de façon marquée le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple , le paclitaxel, la rosiglitazone et le répaglinide).

Lévocétirizine :

Les données in vitro indiquent que la lévocétirizine est peu susceptible de produire des interactions pharmacocinétiques par inhibition ou induction des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments.

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, le glipizide et le diazépam, l'azithromycine, le kétoconazole et la cimétidine.

L'administration concomitante de cétirizine n'a pas modifié l'élimination du ritonavir.

Chez les patients sensibles, l'administration concomitante de cétirizine ou de lévocétirizine et d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut produire des effets sur le système nerveux central, bien qu'il ait été démontré que le racémate de cétirizine ne potentialise pas l'effet de l'alcool.

Insuffisance rénale :

La lévocétirizine est connue pour être en grande partie excrétée par les reins et le risque de réactions indésirables à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Un ajustement posologique peut être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

Étant donné que la lévocétirizine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins, il est peu probable que la clairance de la lévocétirizine soit significativement réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique uniquement.

Mais le montélukast est principalement excrété par la bile ; la prudence s'impose lors de la prescription de cette association chez les insuffisants hépatiques. La pharmacocinétique du montélukast chez les patients présentant une insuffisance hépatique plus sévère ou une hépatite n'a pas été évaluée.

4.6 Grossesse et allaitement



Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le montélukast ou la lévécétirizine chez la femme enceinte. 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 des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre le montélukast et les malformations (c'est-à-dire les anomalies des membres) qui ont été rarement rapportées dans l'expérience post-commercialisation dans le monde. 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 passe dans le lait maternel. Il a été rapporté que la cétirizine est excrétée dans le lait maternel humain. La lévécétirizine étant également susceptible d'être excrétée dans le lait maternel, cette association n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

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

Les patients doivent éviter de s'engager dans toute activité dangereuse nécessitant une vigilance mentale complète, telle que conduire ou faire fonctionner des machines pendant la prise de cette association .

4.8 Effets indésirables

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 infections des voies respiratoires supérieures, la fièvre, les maux de tête, la pharyngite, la toux, les douleurs abdominales, la diarrhée, l'otite moyenne, la grippe, la rhinorrhée, la sinusite, l' otite . (Incidence $\geq 5\%$ et supérieure à celle du placebo ; énumérées par ordre décroissant de fréquence).

Dans un essai clinique contrôlé par placebo mené pour évaluer l'innocuité du montélukast chez environ 2 950 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus, les effets indésirables suivants ont été signalés : douleur abdominale, asthénie/fatigue, fièvre, traumatisme, dyspepsie, douleur dentaire , gastro-entérite infectieuse, maux de tête, étourdissements, grippe, toux, congestion nasale, éruption cutanée, augmentation de l'ALT et de l'AST et pyurie .

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

Dans un autre essai clinique contrôlé contre placebo mené auprès de 2199 patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus atteints de rhinite allergique saisonnière, l'événement suivant a été rapporté avec le montélukast avec une fréquence $\geq 1\%$ et à une incidence plus élevée que le placebo : voies respiratoires supérieures infection, 1,9 % des patients recevant du montelukast versus 1,5 % des patients recevant un placebo.



Dans une étude clinique contrôlée contre placebo de 4 semaines, le profil d'innocuité était cohérent avec celui observé dans les études de 2 semaines. L'incidence de la somnolence était similaire au placebo dans toutes les études.

Lévocétirizine :

L'utilisation de la lévocatirizine a été associée à des céphalées de somnolence, de la fatigue, une rhinopharyngite, une bouche sèche et une pharyngite chez les sujets de 12 ans et plus et de la pyrexie, de la somnolence, de la toux et de l'épistaxis chez les enfants de 6 à 12 ans dans les essais cliniques.

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

Les autres effets indésirables d'importance médicale observés à une incidence plus élevée que le placebo chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus exposés à la lévocatirizine sont la syncope (0,2 %) et la prise de poids (0,5 %).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données rapportées sur le surdosage de cette combinaison. Cependant, des surdosages ont été rapportés 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.

Il n'y avait aucun effet indésirable 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 matériel non absorbé du tractus gastro-intestinal, utiliser une surveillance clinique et instituer une thérapie de soutien, si nécessaire.

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

Lévocétirizine :

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une somnolence chez les adultes et les enfants, initialement une agitation et une agitation, suivies d'une somnolence. Il n'y a pas d'antidote spécifique connu à la lévocatirizine. 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 lévocatirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

pharmacothérapeutique :



Montelukast :

Antagoniste sélectif et actif des récepteurs cystéinyl leucotriènes oraux (CysLT1).

Lévocétirizine :

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

Code ATC : R03DC53 .

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 du LTD₄ au niveau de la CysLT₁, empêchant l'œdème des voies respiratoires, la contraction des muscles lisses et l'augmentation de la sécrétion de mucus épais et visqueux.

Lévocétirizine :

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

Effets pharmacodynamiques :

Montelukast :

Cystéinyle les leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont de puissants eicosanoïdes inflammatoires libérés par diverses cellules, dont les mastocytes et les éosinophiles. Ces médiateurs pro-asthmatiques 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 souches de cellules 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 l'allergène 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 deux fois l'affinité de la cétirizine. La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H1 avec une demi-vie de 115 ± 38 min. Après administration unique, la lévocétirizine montre une occupation des récepteurs de 90 % à 4 heures et de 57 % à 24 heures.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 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. Des études chez le rat avec du montelukast 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 montelukast 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 montelukast. Le montelukast n'inhibe pas le CYP 2C8 in vivo et ne devrait donc pas modifier le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme.

Élimination:

La clairance plasmatique du montelukast est en moyenne de 45 ml/min chez l'adulte en bonne santé. Après une dose orale de montelukast radiomarké, 86 % de la radioactivité ont été récupérés dans les prélèvements fécaux de 5 jours et < 0,2 % ont été récupérés dans les urines. Couplé aux estimations de la biodisponibilité orale du montelukast, cela indique que le montelukast et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement par la bile.

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



Avec l'administration une fois par jour de 10 mg de montelukast, il y a peu d'accumulation de la molécule mère dans le plasma (14 %).

Lévocétirizine :

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et 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 g après 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 répétée de 5 mg une fois par jour, respectivement. L'étendue de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas affectée 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 l'utilisation concomitante d'inhibiteurs enzymatiques doivent 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. En raison de son faible métabolisme et de l'absence de potentiel d'inhibition métabolique, une 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.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients



Noyau de la tablette :

La cellulose microcristalline,
Lactose monohydraté,
La cellulose microcristalline,
Amidon de maïs,
Hydroxybenzoate de méthyle sodique ,
Hydroxybenzoate de propyle sodique ,
Eau purifiée
Silice colloïdale anhydre.
Croix Povidone ,
Stéarate de Magnésium

Pelliculage du comprimé :

Instacoat Universel Rose (A05R04677)
Alcool isopropylique
Dichlorométhane (chlorure de méthylène)

6.2 Incompatibilités

Aucun indiqué.

6.3 Durée de vie

3 ans à compter de la date de fabrication.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 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.

6.5 Nature et contenu du récipient

1 x 10 (10's) comprimés pelliculés sous blister (Alu-Alu) emballés dans un carton avec notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucun indiqué.

7. FABRICANT (nom, adresse, pays)



Laboratoires d'Oxford Pvt. Ltd.

Arpentage n° 256/1, Parcelle n° D-19, D-20,
Village- Balda , Taluka - Pardi , Dist .- Valsad ,
Gujarat - 396 125, (INDE).

8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires d'Oxford Pvt. Ltd.

B-306, Crystal Plaza, New Link Road,
Andheri (Ouest), Mumbai- 400053, (INDE).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

N / A

10. DATE DE RÉVISION FINALE DU TEXTE

N / A

