

1. Nom du médicament

MONTULAR 10 mg comprimés pelliculés

2. Composition qualitative et quantitative

Un comprimé pelliculé contient du montélukast sodique, ce qui équivaut à 10 mg de montélukast. Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Comprimés pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur beige, de forme ronde, biconvexes et plats des deux côtés.

4. Particularités cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

MONTULAR est indiqué dans le traitement de l'asthme en tant que thérapie complémentaire chez les patients atteints d'asthme persistant léger à modéré qui sont mal contrôlés sur les corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les β -agonistes à courte durée d'action "nécessaires" fournissent un contrôle clinique inadéquat de l'asthme. Chez les patients asthmatiques chez lesquels MONTULAR est indiqué dans l'asthme, MONTULAR peut également fournir un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.

MONTULAR est également indiqué dans la prophylaxie de l'asthme dans laquelle le composant prédominant est la bronchoconstriction induite par l'exercice.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans et plus souffrant d'asthme ou d'asthme et de rhinite allergique saisonnière concomitante est un comprimé de 10 mg qui doit être pris quotidiennement le soir.

Recommandations Générales

L'effet thérapeutique de MONTULAR sur les paramètres du contrôle de l'asthme se produit dans une journée. MONTULAR peut être pris avec ou sans nourriture. Les patients devraient être invités à continuer à prendre MONTULAR même si leur asthme est sous contrôle, ainsi que pendant les périodes d'aggravation de l'asthme. MONTULAR ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres produits contenant le même ingrédient actif, le montélukast.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées, ou pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas de données sur les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La dose est la même pour les hommes et les femmes.

Une thérapie avec MONTULAR en relation avec d'autres traitements pour l'asthme
MONTULAR peut être ajouté au régime de traitement existant d'un patient.

Corticostéroïdes inhalés: Le traitement avec MONTULAR peut être utilisé comme traitement complémentaire chez les patients lorsque les corticostéroïdes inhalés et les agonistes β à action courante, selon le besoin, fournissent un contrôle clinique inadéquat.

MONTULAR ne doit pas être substitué abruptement aux corticostéroïdes inhalés (voir section 4.4).

Population pédiatrique

Ne pas donner des comprimés pelliculés MONTULAR 10 mg à des enfants de moins de 15 ans. L'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés MONTULAR 10 mg chez les enfants de moins de 15 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration Usage oral.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients devraient être avisés de ne jamais utiliser le montélukast oral pour traiter les crises d'asthme aiguë et de conserver facilement leur médicament de secours approprié à cette fin. Si une attaque aiguë se produit, une inhalation à courte durée de B-agonistes devrait être utilisée. Les patients devraient demander les conseils de leurs médecins le plus tôt possible s'ils ont besoin de plus d'inhalations de β -agonistes à courte durée que d'habitude.

Le montélukast ne doit pas être substitué abruptement aux corticostéroïdes inhalés ou oraux.

Il n'existe pas de données démontrant que les corticostéroïdes oraux peuvent être réduits lorsque le montélukast est administré de façon concomitante.

Dans de rares cas, les patients traités par des agents anti-asthme, y compris le montélukast, peuvent présenter une éosinophilie systémique, présentant parfois des caractéristiques cliniques de vascularite compatibles avec le syndrome de Churg-Strauss, une condition qui est souvent traitée par une corticothérapie systémique. Ces cas ont parfois été associés à la réduction ou au retrait de la thérapie orale par corticostéroïde. Bien qu'une relation de causalité avec l'antagonisme des récepteurs de leucotriène n'ait pas été établie, les médecins devraient être attentifs à l'éosinophilie, à l'éruption cutanée vasculaire, à l'aggravation des symptômes pulmonaires, aux complications cardiaques et/ou à la neuropathie chez leurs patients. Les patients qui développent ces symptômes devraient être réévalués et leurs régimes de traitement évalués. Le traitement par le montélukast ne modifie pas le besoin de patients souffrant d'asthme sensible à l'aspirine d'éviter de prendre de l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

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

Le montélukast peut être administré avec d'autres traitements habituellement utilisés dans la prophylaxie et le traitement chronique de l'asthme. Dans les études sur les interactions médicamenteuses, la dose clinique recommandée de montélukast n'a pas eu d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique des médicaments suivants: théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terfénaire, digoxine et warfarine.

La zone sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) pour le montélukast a diminué d'environ 40% chez les sujets avec co-administration de phénobarbital. Étant donné que le montélukast est métabolisé par le CYP 3A4, 2C8 et 2C9, il faut faire preuve de prudence, en

particulier chez les enfants, lorsque le montélukast est co-administré avec des inducteurs du CYP 3A4, 2C8 et 2C9, tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Des études *in vitro* ont montré que le montélukast est un inhibiteur puissant du CYP 2C8. Cependant, les données d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse impliquant le montélukast et la rosiglitazone (un substrat de sonde représentatif de 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 manière marquée le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme (par ex., le paclitaxel, la rosiglitazone et répaglinide).

Des études *in vitro* ont montré que le montélukast est un substrat du CYP 2C8 et, dans une mesure moins importante, de 2C9 et 3A4. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse impliquant le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur de CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique du montélukast de 4,4 fois. Aucun ajustement posologique de routine du montélukast n'est nécessaire lors de la co-administration avec du gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient du potentiel d'une augmentation des réactions indésirables.

Sur la base de données *in vitro*, des interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple, le triméthoprime) ne sont pas prévues. La co-administration de montélukast avec l'itraconazole, un inhibiteur fort du CYP 3A4, n'a entraîné aucune augmentation significative de l'exposition systémique du montélukast.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets néfastes en ce qui concerne les effets sur la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.

Les données limitées provenant des bases de données de grossesse disponibles ne suggèrent pas de relation de causalité entre MONTULAR et les malformations (c.-à-d. les anomalies touchant les membres) qui ont été rarement signalées dans l'expérience mondiale post-commercialisation. MONTULAR ne peut être utilisé pendant la grossesse que s'il est considéré comme clairement essentiel.

Allaitement maternel

Les études chez les rats ont montré que le montélukast est excrété dans le lait (voir section 5.3). On ignore si le montélukast/les métabolites sont excrétés dans le lait humain. MONTULAR ne peut être utilisé en allaitement que s'il est considéré comme clairement essentiel.

4.7 Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

MONTULAR n'a aucune influence négligeable sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Cependant, les individus ont signalé une somnolence ou des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

Le montélukast a été évalué dans les études cliniques comme suit:

- 10 mg comprimés pelliculés chez près de 4 000 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus.

- 10 mg comprimés pelliculés chez près de 400 patients adultes et adolescents asthmatiques atteints de rhinite allergique saisonnière de 15 ans et plus.
- 5 mg de comprimés à mâcher chez près de 1 750 patients asthmatiques pédiatriques de 6 à 14 ans.

Les effets indésirables suivants liés aux médicaments dans les études cliniques ont été signalés fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les patients asthmatiques traités au montélukast et à une incidence plus élevée que chez les patients traités par placebo:

Classification par Système Organique	Patients adultes et adolescents de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines; n=795)	Patients pédiatriques de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines; n=201) (deux études de 56 semaines, n=615)
Troubles du système nerveux	maux de tête	maux de tête
Troubles gastro-intestinaux	douleur abdominale	

Avec un traitement prolongé dans les essais cliniques avec un nombre limité de patients jusqu'à 2 ans chez les adultes et jusqu'à 12 mois pour les patients pédiatriques de 6 à 14 ans, le profil de sécurité n'a pas changé.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables signalées lors de l'utilisation postcommercialisation sont listées, selon la Classification par Système Organique et les réactions indésirables spécifiques, dans le tableau ci-dessous. Les catégories de fréquence ont été estimées en fonction des essais cliniques pertinents.

Classification par Système Organique	Réactions Indésirables	Catégorie de Fréquence *
Infections and infestations	infections des voies respiratoires supérieures [†]	Très fréquent
Troubles du système sanguin et lymphatique	Tendance accrue aux saignements	Rare
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophile hépatique	Très rare
Troubles psychiatriques	anomalies des rêves, y compris les cauchemars, l'insomnie, le somnambulisme, l'anxiété, l'agitation, y compris le comportement agressif ou l'hostilité, la dépression, l'hyperactivité psychomotrice (y compris l'irritabilité, l'agitation,	Peu fréquent

	perturbation de l'attention, perte de mémoire	Rare
	hallucinations, désorientation, pensée suicidaire et comportement (suicidalité)	Très rare
Troubles du système nerveux	vertiges, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions	Peu fréquent
Troubles cardiaques	palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	épistaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (CSS) (voir section 4.4)	Très rare
	Eosinophilie pulmonaire	Très rare
Troubles gastro-intestinaux	diarrhée ‡, nausée ‡, vomissement ‡	Fréquent
	Bouche sèche, dyspepsie	Peu fréquent
Troubles hépatobiliaires	Taux élevés de transaminases sériques (ALT, AST)	Fréquent
	hépatite (y compris les lésions hépatiques cholestatiques, hépatocellulaires et mixtes)	Très rare
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés	éruption cutanée ‡	Common
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Angioœdème	Rare
	érythème noueux, érythème multiforme	Très rare
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	arthralgie, myalgie y compris crampes musculaires	Peu fréquent
Troubles généraux et états du site d'administration	pyrexie‡	Fréquent
	Asthénie/fatigue, malaise, œdème	Peu fréquent

* Catégorie de fréquence: définie pour chaque réaction indésirable selon l'incidence déclarée dans la base de données des essais cliniques: Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10\ 000$).

† Cette expérience défavorable, signalée comme très fréquente chez les patients qui ont reçu du montélukast, a également été déclarée très fréquente chez les patients qui ont reçu un placebo dans les essais cliniques.

‡ Cette expérience indésirable, déclarée comme fréquente chez les patients qui ont reçu du montélukast, a également été déclarée comme étant fréquente chez les patients qui ont reçu un placebo dans les essais cliniques.

§ Catégorie de Fréquence: Rare

Signaler les effets indésirables présumés

Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'autorisation du médicament. Il permet une surveillance continue de l'équilibre avantages/risques du médicament.

4.9 Surdosage:

Dans les études d'asthme chronique, le montélukast a été administré à des doses allant jusqu'à 200 mg/jour chez les patients adultes pendant 22 semaines et dans des études à court terme, jusqu'à 900 mg/jour chez les patients pendant environ une semaine sans expérience indésirable cliniquement importante.

Il y a eu des cas de surdosage aigu dans l'expérience postcommercialisation et les études cliniques avec le montélukast. Ceux-ci comprennent des rapports chez des adultes et des enfants dont la dose est supérieure à 1 000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les résultats cliniques et de laboratoire observés étaient conformes au profil de sécurité chez les adultes et les patients pédiatriques. Il n'y a eu aucun effet indésirable dans la plupart des rapports de surdosage.

Symptômes de surdosage

Les effets indésirables les plus fréquents étaient compatibles avec le profil de sécurité du montélukast et comprenaient des douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

Gestion du surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage avec le montélukast. On ne sait pas si le montélukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse.

5. Propriétés pharmacologiques:

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: antagoniste des récepteurs de leukotriène

Code ATC-: R03D C03

Mécanisme d'action

Les kysteinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont des eicosanoïdes inflammatoires puissants libérés de diverses cellules, y compris les mastocytes et les éosinophiles. Ces médiateurs pro-asthmatiques importants se lient aux récepteurs de cysteinyl-leucotriène (CysLT). Le récepteur CysLT type-1 (CysLT₁) se trouve dans la voie aérienne humaine (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 corrélés avec la pathophysiologie de l'asthme et de la rhinite allergique. Dans l'asthme, les effets induits par le leucotriène comprennent la bronchoconstriction, la sécrétion muqueuse, la perméabilité vasculaire et le recrutement d'éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les CysLT sont libérés de la muqueuse nasale après une exposition allergène lors de réactions de phase précoce et tardive et sont associées à des symptômes de rhinite allergique. Le défi intranasal avec les

CysLT a montré une augmentation de la résistance aux voies respiratoires nasales et des symptômes d'obstruction nasale.

Effets pharmacodynamiques

Le montélukast est un composé actif par voie orale qui se lie avec une grande affinité et une sélectivité au récepteur CysLT₁. Dans les études cliniques, le montélukast inhibe la bronchoconstriction due à LTD₄ inhalé à des doses aussi faibles que 5 mg. La bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration par voie orale. L'effet de bronchodilatation provoqué par un β -agoniste était additif à celui causé par le montélukast. Le traitement par le montélukast a inhibé la bronchoconstriction en phase précoce et tardive en raison de la provocation antigénique. Le montélukast, par rapport au placebo, a diminué les éosinophiles du sang périphérique chez les patients adultes et pédiatriques. Dans une étude distincte, le traitement avec le montélukast a diminué de manière significative les éosinophiles dans les voies respiratoires (mesurés dans les expectorations) et dans le sang périphérique tout en renforçant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études chez l'adulte, le montélukast, 10 mg une fois par jour, comparé au placebo, a démontré des améliorations significatives dans le FEV₁ (10,4% vs 27% de variation par rapport aux valeurs de base), débit expiratoire de pointe diurne (PEFR) (24.5 L/min vs 3,3 L/min de variation par rapport aux valeurs de base), et une diminution significative de l'utilisation de l'agoniste β total (-26,1% contre -4,6% de variation par rapport aux valeurs de base).

L'amélioration des scores de symptômes d'asthme diurne et nocturne signalés par le patient était significativement supérieure à celle du placebo.

Des études chez les adultes ont démontré la capacité du montélukast à ajouter à l'effet clinique du corticostéroïde inhalé (% de variation par rapport aux valeurs de base de la beclométhasone inhalée plus montélukast contre beclométhasone, respectivement pour le VEMS₁: 5,43% contre 1,04%; usage de β -agoniste: -8,70% contre 2,64%). Par rapport à la beclométhasone inhalée (200 μ g deux fois par jour avec un dispositif d'espacement), le montélukast a démontré une réponse initiale plus rapide, bien que pendant l'étude de 12 semaines, la beclométhasone a fourni un effet de traitement moyen plus élevé (% de variation par rapport aux valeurs de base pour le montélukast contre la beclométhasone, respectivement pour VEMS₁: 7,49% contre 13,3%; usage de β -agoniste: -28,28% vs -43,89%). Cependant, par rapport à la beclométhasone, un pourcentage élevé de patients traités avec du montélukast a obtenu des réponses cliniques similaires (par ex., 50% des patients traités à la beclométhasone ont réalisé une amélioration du VEMS₁ d'environ 11% ou plus par rapport à la base, alors que chez environ 42% des patients traités avec du montélukast ont eu la même réponse).

Une étude clinique a été menée pour évaluer le montélukast pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez les patients asthmatiques adultes et adolescents de 15 ans et plus avec une rhinite allergique saisonnière concomitante. Dans cette étude, les comprimés de montélukast 10 mg administrés une fois par jour ont démontré une amélioration statistiquement significative du score des Symptômes Quotidiens de la Rhinite comparativement au placebo. Le score des Symptômes Quotidiens de la Rhinite est la moyenne du score des symptômes nasaux pendant la journée (moyen de congestion nasale, rhinorrhée, éternuements, démangeaisons nasales) et le score des symptômes de la nuit (moyen de congestion nasale lors de l'éveil, difficulté à dormir et scores d'éveil nocturne). Les évaluations globales de la rhinite allergique par les

patients et les médecins ont été considérablement améliorées, par rapport au placebo. L'évaluation de l'efficacité de l'asthme n'a pas été un objectif principal dans cette étude.

Dans une étude de 8 semaines chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans, le montélukast 5 mg une fois par jour, par rapport au placebo, a amélioré significativement la fonction respiratoire (VEMS1 8,71% contre 4,16% de variation par rapport aux valeurs de base; AM PEF 27,9 L/min contre 17,8 L/min de variation par rapport aux valeurs de base) et diminué l'utilisation d'un β -agoniste "selon les besoins" (-11,7% contre +8,2% de variation par rapport aux valeurs de base).

Une diminution significative de la bronchoconstriction induite par l'exercice (BEI) a été démontrée dans une étude de 12 semaines chez les adultes (chute maximale du VEMS1 22,33% pour le montélukast contre 32,40% pour le placebo, le temps de récupération à moins de 5% du VEMS1 de base 44,22 min contre 60,64 min). Cet effet a été constant tout au long de la période d'étude de 12 semaines. La réduction de la BEI a également été démontrée dans une étude à court terme chez les patients pédiatriques (chute maximale du VEMS1 18,27% contre 26,11%, délai de récupération à moins de 5% du VEMS1 initial 17,76 min contre 27,98 min). L'effet dans les deux études a été démontré à la fin de l'intervalle de dosage une fois par jour.

Chez les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine recevant des corticostéroïdes concomitants par inhalation et/ou par voie orale, le traitement par le montélukast, par rapport au placebo, conduit à une amélioration significative du contrôle de l'asthme (VEMS1 8,55% par rapport à -1,74% de variation par rapport aux valeurs de base et la diminution de la consommation totale de β -agoniste - 27,78% contre 2,09% par rapport aux valeurs de base).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le montélukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé de 10 mg, la concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max}) est atteinte 3 heures (T_{max}) après administration chez les adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64%. La biodisponibilité orale et la C_{max} ne sont pas influencées par un repas standard. L'innocuité et l'efficacité ont été démontrées dans les essais cliniques où le comprimé pelliculé de 10 mg a été administré sans tenir compte du moment de l'ingestion de nourriture.

Pour le comprimé à mâcher 5 mg, la C_{max} est atteinte 2 heures après l'administration chez les adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73% et est réduite à 63% par un repas standard.

Distribution

Le montélukast est à plus de 99% lié aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution en régime permanent du montélukast est en moyenne de 8 à 11 litres. Les études chez les rats avec le montélukast radiomarqué indiquent une répartition minimale à travers la barrière hémato-encéphalique. En outre, les concentrations de matériel radiomarqué à 24 heures après la dose étaient minimales dans tous les autres tissus.

Biotransformation

Le montélukast est largement métabolisé. Dans les études avec des doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques de métabolites de montélukast sont indétectables à l'état stationnaire chez les adultes et les enfants. Le cytochrome P450 2C8 est l'enzyme principale dans le métabolisme du montélukast. En outre, le CYP 3A4 et le 2C9 peuvent avoir une

contribution mineure, bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, ait montré qu'il ne change pas les variables pharmacocinétiques du montélukast chez des sujets sains qui ont reçu 10 mg de montélukast par jour. Sur la base de résultats *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques de montélukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montélukast est minime.

Elimination

La clairance plasmatique du montélukast est en moyenne de 45 ml/min chez les adultes en bonne santé. Après une dose orale de montélukast radiomarké, 86% de la radioactivité a été récupérée dans des collections fécales de 5 jours et <0,2% a été récupéré dans les urines. Associé aux estimations de la biodisponibilité orale du montélukast, cela indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement par la bile.

Caractéristiques chez les Patients

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées ou pour l'insuffisance hépatique légère à modérée. Des études chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été entreprises. Etant donné que le montélukast et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire, aucun ajustement de dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique du montélukast chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh >9).

Avec des doses élevées de montélukast (20 et 60 fois la dose recommandée pour adultes), une diminution de la concentration plasmatique de théophylline a été observée. Cet effet n'a pas été observé à la dose recommandée de 10 mg une fois par jour.

5.3. Données de sécurité précliniques:

Dans les études sur la toxicité animale, des altérations biochimiques sériques mineures en ALT, glucose, phosphore et triglycérides ont été observées de nature transitoire. Les signes de toxicité chez les animaux ont augmenté l'excrétion de salive, les symptômes gastro-intestinaux, les selles molles et le déséquilibre ionique. Cela s'est produit à des doses qui ont fourni >17 fois l'exposition systémique observée au dosage clinique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus à des doses de 150 mg/kg/jour (>232 fois l'exposition systémique observée à la dose clinique). Dans les études sur les animaux, le montélukast n'a pas affecté la fécondité ou la performance reproductive à une exposition systémique dépassant l'exposition systémique supérieure à 24 fois. Une légère diminution du poids corporel des pupilles a été notée dans l'étude sur la fécondité féminine chez le rat à 200 mg/kg/jour (>69 fois l'exposition systémique clinique). Dans les études chez les lapins, une incidence plus élevée d'ossification incomplète, par rapport aux animaux témoins concurrents, a été observée à l'exposition systémique >24 fois l'exposition systémique clinique observée à la dose clinique. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. On a montré que le montélukast traversait la barrière placentaire et était excrété dans le lait maternel des animaux.

Aucun décès n'est survenu après une administration orale unique de montélukast sodique à des doses allant jusqu'à 5 000 mg/kg chez la souris et le rat (15 000 mg/m² et 30 000 mg / m² chez la souris et le rat, respectivement), la dose maximale testée. Cette dose équivaut à 25

000 fois la dose humaine quotidienne recommandée chez l'adulte (selon le poids d'un patient adulte de 50 kg).

Le montélukast a été déterminé comme n'étant pas phototoxique chez la souris pour les spectres de lumière UVA, UVB ou visibles à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ 200 fois par rapport à l'exposition systémique).

Le montélukast n'était ni mutagène dans les tests in vitro ni in vivo, ni tumorigène chez les espèces de rongeurs.

6. Indications pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Sulfate de lauryl sodique

Stéarate de magnésium Pellicule:

Hydroxypropyl cellulose

HPMC

Cire de Carnauba

Oxyde ferrique rouge et jaune (E 172)

Aucun des excipients ne figurent pas sur la liste des substances toxiques.

6.2. Incompatibilités

Inapplicable

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu du récipient

Emballé dans des paquets de blister en aluminium:

Blisters dans des paquets de 10 comprimés.

Blisters (doses unitaires), dans des paquets de 3x10 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. Titulaire de l'autorisation de commercialisation

KUSUM HEALTHCARE PRIVATE LIMITED

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki,

Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), INDE

8. Numéro(s) d'autorisation de commercialisation

9. Date de la première autorisation/renouvellement de l'autorisation

10. Date de révision du texte
