

MONTIKAST-10

(Montelukast Tablets BP 10 mg)

1.6.3 Patient information leaflet (PIL)

Front 183 x 210 mm

For the use of Registered Medical Practitioner, Hospital or a Laboratory only.

MONTIKAST-4/10

Montelukast Tablets B.P.

Composition :

Each uncoated chewable tablet contains
Montelukast sodium BP equi. To Montelukast 4 mg
Excipients Q.S.

Colour : Taroquin yellow

Composition :

Each uncoated tablet contains :
Montelukast sodium BP equi. To Montelukast 10 mg
Excipients Q.S.

Colour : Sunset yellow

DOSAGE FORM :

Solid, Tablet

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION :

Leukotriene receptor antagonists.

PHARMACODYNAMICS :

Montelukast, like zafirlukast, is a leukotriene receptor antagonist used as an alternative to anti-inflammatory medications in the management and chronic treatment of asthma and exercise-induced bronchospasm (EIB). Unlike zafirlukast, montelukast does not inhibit CYP2C9 or CYP3A4 and is, therefore, not expected to affect the hepatic clearance of drugs metabolized by these enzymes.

Mechanism of Action

Montelukast selectively antagonizes leukotriene D₄ (LT_{D4}) at the cysteinyl leukotriene receptor, CysLT₁, in the human airway. Montelukast inhibits the actions of LT_{D4} at the CysLT₁ receptor, preventing airway edema, smooth muscle contraction, and enhanced secretion of thick, viscous mucus.

PHARMACOKINETICS :

Absorption:

Montelukast is rapidly absorbed following oral administration. For the 10 mg tablet, the mean peak plasma concentration (C_{max}) is achieved three hours (T_{max}) after administration in adults in the fasted state. The mean oral bioavailability is 84%. The oral bioavailability and C_{max} are not influenced by a standard meal. Safety and efficacy were demonstrated in clinical trials where the 10 mg tablet was administered without regard to the timing of food ingestion.

For the 5 mg chewable tablet, the C_{max} is achieved in two hours after administration in adults in the fasted state. The mean oral bioavailability is 73% and is decreased to 63% by a standard meal.

After administration of the 5 mg chewable tablet to paediatric patients 2 to 5 years of age in the fasted state, C_{max} is achieved 2 hours after administration. The mean C_{max} is 66% higher while mean C_{min} is lower than in adults receiving a 10 mg tablet.

Distribution:

Montelukast is more than 99% bound to plasma proteins. The steady-state volume of distribution of montelukast averages 9-11 litres. Studies in rats with radio labeled montelukast indicate minimal distribution across the blood-brain barrier. In addition, concentrations of radiolabelled material at 24 hours post-dose were minimal in all other tissues.

Biotransformation:

Montelukast is extensively metabolised. In studies with therapeutic doses, plasma concentrations of metabolites of montelukast are undetectable at steady state in adults and paediatric patients.

Cytochrome P450 2C8 is the major enzyme in the metabolism of montelukast. Additionally CYP3A4 and 2C9 may have minor contribution, although itraconazole, an inhibitor of CYP3A4, was shown not to change pharmacokinetic variables of montelukast in healthy subjects that received 10 mg montelukast daily. Based on in vitro results in human liver microsomes, therapeutic plasma concentrations of montelukast do not inhibit cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, or 2D6. The contribution of metabolites to the therapeutic effect of montelukast is minimal.

Elimination:

The plasma clearance of montelukast averages 45 ml/min in healthy adults. Following an oral dose of radio labeled montelukast, 86% of the radioactivity was recovered in 5 day faecal collections and ~0.2% was recovered in urine. Coupled with estimates of montelukast oral bioavailability, this indicates that montelukast and its metabolites are excreted almost exclusively via the bile.

Characteristics in patients:

No dosage adjustment is necessary for the elderly or mild to moderate hepatic insufficiency. Studies in patients with renal impairment have not been undertaken. Because montelukast and its metabolites are eliminated by the biliary route, no dose adjustment is anticipated to be necessary in patients with renal impairment. There are no data on the pharmacokinetics of montelukast in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score >9).

With high doses of montelukast (20- and 60-fold the recommended adult dose), a decrease in plasma theophylline concentration was observed. This effect was not seen at the recommended dose of 10 mg once daily.

INDICATION & DOSAGE :

Prophylaxis of asthma

BY MOUTH

Child 6 months-5 years: 4 mg once daily, dose to be taken in the evening

Child 6-14 years: 5 mg once daily, dose to be taken in the evening

Child 15-17 years: 10 mg once daily, dose to be taken in the evening

Adult: 10 mg once daily, dose to be taken in the evening

Symptomatic relief of seasonal allergic rhinitis in patients with asthma.

BY MOUTH

Child 15-17 years: 10 mg once daily, dose to be taken in the evening

Adult: 10 mg once daily, dose to be taken in the Evening

Mode Of Administration :

Oral use

Chewable : The tablets are to be chewed before swallowing.

Uncoated : The tablets should not be chewed before swallowing.

CONTRAINDICATIONS :

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS :

The diagnosis of persistent asthma in very young children (6 months - 2 years) should be established by a paediatrician or pulmonologist.

Patients should be advised never to use oral montelukast to treat acute asthma attacks and to keep their usual appropriate rescue medication for this purpose readily available. If an acute attack occurs, a short-acting inhaled β₂-agonist should be used. Patients should seek their doctor's advice as soon as possible if they need more inhalations of short-acting β₂-agonists than usual.

Montelukast should not be abruptly substituted for inhaled or oral corticosteroids.

There are no data demonstrating that oral corticosteroids can be reduced when montelukast is given concomitantly.

In rare cases, patients on therapy with anti-asthma agents including montelukast may present with systemic eosinophilia, sometimes presenting with clinical features of vasculitis consistent with Churg-Strussman syndrome, a condition which is often treated with systemic corticosteroid therapy. These cases have been sometimes associated with the reduction or withdrawal of oral corticosteroid therapy. Although a causal relationship with leukotriene receptor antagonism has not been

established, physicians should be alert to eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or neuropathy presenting in their patients. Patients who develop these symptoms should be reassessed and their treatment regimens evaluated.

Montelukast 5 mg chewable Tablets contains aspartame, a source of phenylalanine. May be harmful for people with phenylketonuria.

Montelukast 4 mg chewable Tablets contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICAMENTS :

The area under the plasma concentration curve (AUC) for montelukast was decreased approximately 40% in subjects with co-administration of phenobarbital. Since montelukast is metabolised by CYP 3A4, 2C8 and 2C9, caution should be exercised, particularly in children, when montelukast is coadministered with inducers of CYP 3A4, 2C8 and 2C9, such as phenytoin, phenobarbital and rifampicin.

Montelukast may be administered with other therapies routinely used in the prophylaxis and chronic treatment of asthma. In drug-interactions studies, the recommended clinical dose of montelukast did not have clinically important effects on the pharmacokinetics of the following medicinal products: theophylline, prednisone, prednisolone, oral contraceptives (ethinyl estradiol/norethindrone 35/1), terfenadine, digoxin and warfarin.

In vitro studies have shown that montelukast is a potent inhibitor of CYP 2C8. However, data from a clinical drug-drug interaction study involving montelukast and rosiglitazone (a probe substrate representative of medicinal products primarily metabolised by CYP 2C8) demonstrated that montelukast does not inhibit CYP 2C8 in vivo. Therefore, montelukast is not anticipated to markedly alter the metabolism of medicinal products metabolised by this enzyme (e.g., paclitaxel, rosiglitazone, and repaglinid).

In vitro studies have shown that montelukast is a substrate of CYP 2C8, and to a less significant extent, of 2C9, and 3A4. In a clinical drug-drug interaction study involving montelukast and gemfibrozil (an inhibitor of both CYP 2C8 and 2C9), gemfibrozil increased the systemic exposure of montelukast by 4.4-fold. No routine dosage adjustment of montelukast is required upon co-administration with gemfibrozil or other potent inhibitors of CYP 2C8, but the physician should be aware of the potential for an increase in adverse reactions.

Based on in vitro data, clinically important drug interactions with potent inhibitors of CYP 2C8 (e.g., trimethoprim) are not anticipated. Co-administration of montelukast with itraconazole, a strong inhibitor of CYP 3A4, resulted in no significant increase in the systemic exposure of montelukast.

PREGNANCY & LACTATION:

Pregnancy

This medication should not be used during pregnancy unless the benefits outweigh the risks. If you become pregnant while taking this medication, contact your doctor immediately.

Breastfeeding

It is not known if montelukast passes into breast milk. If you are a breast-feeding mother and are taking this medication, it may affect your baby. Talk to your doctor about whether you should continue breast-feeding.

Children

The safety and effectiveness of montelukast have not been established for children under 2 years old. Montelukast can be used to treat asthma in children aged 2 years and older and to treat seasonal allergies in adolescents 15 years and older.

ADVERSE EFFECTS / UNDESIRABLE EFFECTS

- abdominal or stomach pain
- dizziness
- fever
- headache
- soaly and itchy skin
- skin rash
- thirst
- weakness or unusual tiredness

STORAGE:

Store below 30°C.

Protect from light and moisture.

Keep medicine out of reach of children.

MONTIKAST-10

(Montelukast Tablets BP 10 mg)

Back 183 x 210 mm

Pour l'usage d'un médecin agréé, d'un hôpital ou d'un laboratoire seulement.

MONTIKAST-4/10

Montelukast comprimés B.P.

Composition :

Chaque comprimé à croquer non enrobé contient :
Montelukast sodum BP équ. Pour Montelukast 4 mg
Excipients Q.S.
Couleur : Tartrazine yellow.

Composition :

Chaque comprimé pelliculé contient :
Montelukast sodum BP équ. Pour Montelukast 10 mg
Excipients Q.S.
Couleur : Sunset yellow

FORME POSOLOGIQUE

Solide, tablette

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

PHARMACODYNAMIQUE:

Montelukast, comme le zafirlukast, est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes utilisé comme alternative aux médicaments anti-inflammatoires dans la prise en charge et le traitement chronique de l'asthme et du bronchospasme induit par l'exercice (EIB). Contrairement au zafirlukast, le montelukast n'inhibe pas le CYP2C9 ou le CYP3A4 et ne devrait donc pas affecter la clairance hépatique des médicaments métabolisés par ces enzymes.

Mécanisme d'action

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

PHARMACOKINETIQUE:

Absorption:

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

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

Après l'administration du comprimé à croquer à 5 mg à des patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans à jeun, la C_{max} est atteinte 2 heures après l'administration. La C_{max} moyenne est supérieure de 66% alors que la C_{min} moyenne est plus faible que chez les adultes recevant un comprimé de 10 mg.

Distribution:

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

Biotransformation:

Montelukast est largement métabolisé. Dans les études portant sur des doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montelukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et les patients pédiatriques.

Le cytochrome P450 2C8 est l'enzyme majeure du métabolisme du montelukast. De plus, le CYP3A4 et le 2C9 peuvent avoir une contribution plus importante, bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4, n'ait pas modifié les paramètres pharmacocinétiques des sujets du montelukast ayant reçu 10 mg de montelukast par jour. D'après des résultats in vitro obtenus sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques de montelukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montelukast est minime.

Élimination:

La clairance plasmatique du montelukast est en moyenne de 45 ml/min chez les adultes en bonne santé. Après une dose orale de montelukast radiomarqué, 88% de la radioactivité a été récupérée dans des collectes fécaux de 5 jours et <0,2% dans l'urine. Couplé aux estimations de la biodisponibilité orale du montelukast, cela indique que le montelukast 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 une insuffisance hépatique légère à modérée. Des études chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été entreprises. Comme le montelukast et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire, aucun ajustement de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données sur la pharmacocinétique du montelukast chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

Avec des doses élevées de montelukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte), 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.

INDICATION & DOSAGE:

Prophylaxie de l'asthme

PAR LA BOUCHE

Enfant de 6 mois à 5 ans: 4 mg une fois par jour, dose à prendre le soir

Enfant 6-14 ans: 5 mg une fois par jour, dose à prendre le soir

Enfant de 15 à 17 ans: 10 mg une fois par jour, dose à prendre le soir

Adulte: 10 mg une fois par jour, dose à prendre le soir

Soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez les patients asthmatiques.

PAR LA BOUCHE

Enfant de 15 à 17 ans: 10 mg une fois par jour, dose à prendre le soir

Adulte: 10 mg une fois par jour, dose à prendre le soir

Mode d'administration:

Utilisation orale

Masticable: Les comprimés doivent être mâchés avant d'être avalés.

Non-enrôlé: Les comprimés ne doivent pas être mâchés avant d'être avalés.

CONTRE-INDICATIONS

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

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS :

diagnostic d'asthme persistent chez les très jeunes enfants (6 mois à 2 ans) doit être établi par un pédiatre ou un pneumologue.

Les patients doivent être avisés de ne jamais utiliser le montelukast oral pour traiter les crises d'asthme aiguës et de garder à portée de la main leurs médicaments de secours habituels. Si une crise aiguë survient, un β-agoniste inhalé à courte durée d'action doit être utilisé. Les patients doivent consulter leur médecin dès que possible s'ils ont besoin de plus d'inhalations de β-agonistes à courte durée d'action que d'habitude.

Le montelukast ne doit pas être brusquement substitué aux corticostéroïdes inhalés ou oraux.

Il n'y a pas de données démontrant que les corticostéroïdes par voie orale peuvent être réduits lorsque le montelukast est administré en concomitance.

Dans de rares cas, les patients sous traitement anti-asthmatique, y compris le montelukast, peuvent présenter une éosinophilie systémique, présentant parfois des signes cliniques de vasculite compatible avec le syndrome de Churg-Strauss, une maladie souvent traitée par corticothérapie systémique. Ces cas ont parfois été associés à la réduction ou à l'arrêt de la corticothérapie orale. Même si une relation causale avec l'antagonisme des récepteurs des leucotriènes n'a pas été établie, les médecins doivent être attentifs à l'éosinophilie, aux éruptions cutanées vésiculaires, 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.

Montelukast 4 mg chewable Tablets contains aspartame, a source of phenylalanine. May be harmful for people with phenylketonuria

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS:

L'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) du montelukast a diminué d'environ 40% chez les sujets co-administrés avec le phénobarbital. Puisque le montelukast est métabolisé par le CYP 3A4, 2C8 et 2C9, la prudence s'impose, en particulier chez les enfants, lorsque le montelukast est administré en concomitance avec des médicaments du CYP3A4, 2C8 et 2C9, tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Montelukast peut être administré avec d'autres thérapies couramment utilisées dans la prophylaxie et le traitement chronique de l'asthme. Dans les études sur les interactions médicamenteuses, la dose clinique recommandée de montelukast n'a pas eu d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique des médicaments suivants: théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthynylestrodial / norethindrone 35%), terfenadine, digoxine et warfarine.

Des études in vitro ont montré que le montelukast est un puissant inhibiteur du CYP 2C8. Cependant, les données d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse impliquant le montelukast et la rosiglitazone (un substrat de sorte représentant des médicaments principalement métabolisés par le CYP 2C8) ont démontré que le montelukast n'inhibe pas le CYP 2C8 in vivo. Par conséquent, le montelukast ne devrait pas modifier de façon marquée le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme (p. Ex. Paclitaxel, rosiglitazone et repaglinide).

Des études in vitro ont montré que le montelukast est un substrat du CYP 2C8 et, dans une moindre mesure, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse impliquant le montelukast et le gémfibrozil (un inhibiteur des deux CYP 2C8 et 2C9), le gémfibrozil a multiplié par 4,4 l'exposition systémique au montelukast. Aucun ajustement posologique régulier du montelukast n'est requis lors de l'administration concomitante de montelukast ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient du risque d'augmentation des effets indésirables.

Sur la base des données in vitro, des interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple le triméthoprime) ne sont pas anticipées. L'administration concomitante de montelukast et d'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP 3A4, n'a entraîné aucune augmentation significative de l'exposition systémique au montelukast.

GROSSESSE ET LACTATION:

Grossesse

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les avantages l'emportent sur les risques. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, contactez immédiatement votre médecin.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le montelukast passe dans le lait maternel. Si vous allaitez et que vous prenez ce médicament, votre bébé pourrait en ressentir les effets. Demandez à votre médecin si vous devez continuer à allaiter.

Enfants:

La sécurité et l'efficacité du montelukast n'ont pas été établies pour les enfants de moins de 2 ans. Le montelukast peut être utilisé pour traiter l'asthme chez les enfants de 2 ans et plus et pour traiter les allergies saisonnières chez les adolescents de 15 ans et plus.

EFFETS INDÉSIRABLES | EFFETS INDÉSIRABLES

- douleur abdominale ou à l'estomac
- diarrhée
- vertiges
- fièvre
- mal de tête
- peau écaillée et démangeaisons
- démangeaison de la peau
- soif
- faiblesse ou fatigue inhabituelle
-

ESPACE DE RANGEMENT:

Magasin au-dessous de 30°C.

Protégez de la lumière et de l'humidité.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants.

Manufactured For / Fabriqué pour:

Pharma Life Science Ltd.

P.O.Box 38148-00623 Nairobi, Kenya.

Manufactured By / Fabriqué par:

Skybiotech Life Sciences Pvt. Ltd.

Factory : Gul No.5, Gevrai Tanda, Palthan Road, Aurangabad 431 002