RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Nom du Produit : MONFENA 120

Denomination Commune Internationale (DCI)	Comprimés de chlorhydrate de fexofénadine 120 mg et de montélukast sodique 10 mg)
Nom Commercial	**MONFENA 120**
Nom Generique	Comprimés de chlorhydrate de fexofénadine 120 mg et de montélukast sodique 10 mg)

- **Code ATC**

Nom	ATC Code	Category/Name
Comprimés de chlorhydrate de fexofénadine 120 mg et de montélukast sodique 10 mg)	R06AX26 & R03DC03	Combination therapy of second-generation antihistamine antagonist.

- **Composition Qualitative et quantitative**

  Taille du Lot: 300,000 Comprimés and le minimum 11,000 Comprimés

Sr. No.	Nom de l'ingrédient	Fonction	Quantité/ Comprimés (mg)	OA/PL %	Quantité standard pour 3 00 000 comprimés (Kg)
Matériau de mélange sec :					
1	Chlorhydrate de fexofénadine	Ingrédient actif	120.000	-	36.000
2	Amidon de maïs séché	agent désintégrant	72.900	-	21.870

3	Lactose monohydraté	stabilisateur	63.000	-	18.900
Matériau du liant :					
4	Amidon de maïs séché	Classeur	10.500	-	3.150
5	Propyl Paraben Sodique	Et	0.300	-	0.090
6	Eau purifiée	Diluant	q.s.	-	30.000
		Poids théorique des granulés séchés	**266.700**	**-**	**80.010**
Matériel de lubrification :					
7	Montélukast sodique	Ingrédient actif	10.200	2	3.060
8	Dioxyde de silicium colloïdal	désintégrant	1.500	-	0.450
9	Glycollate d'amidon sodique	Désintégration	15.000	-	4.500
10	Talc purifié	agents anti-adhérents	3.000	-	0.900
11	Stéarate de magnésium	Agent désintégrant	3.600	-	1.080
		Poids théorique des granulés lubrifiés	**300.000**	**-**	**90.000**
		Poids théorique du comprimé compressé	**300.000**	**-**	**90.000**
Matériau de recouvrement:					
12	Wincoat Marron 01275	Pellicule	6.000	-	1.800
13	Le dioxyde de titane	Agent de revêtement	0.500	-	0.150
14	Alcool isopropylique	Diluant	q.s.	-	22.500
15	Dichlorure de méthylène	Solvant	q.s.	-	33.000

Poids théorique du comprimé enrobé	**306.000**	**-**	**91.950**
Poids réel du comprimé enrobé$	**305.000**	**-**	**91.560**

Note: # = La quantité de ces matériels n'est pas prise en compte dans le poids totale.
USP- Pharmacopée Américaine
BP – Pharmacopée Britannique
IH- Spécification interne

- **Forme Pharmaceutique**

Forme orale solide (comprimé oral)

Description: Comprimés pelliculés concaves standard de forme circulaire de couleur marron clair, unis des deux côtés.

Particularités Clinique

- **indications Thérapeutiques**

  Les comprimés MONFENA 120 mg sont une association de montélukast sodique et de chlorhydrate de fexofénadine.

  Le montélukast sodique est un antagoniste sélectif et actif par voie orale des récepteurs des leucotriènes qui inhibe le récepteur cystéinyl leucotriène de type 1 (CysLT1). Le chlorhydrate de fexofénadine, le métabolite pharmacologiquement actif de la terfénadine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques.

  Il a été démontré par des études récentes que le traitement de la rhinite allergique avec l'administration d'un anti-leucotriène et d'un antihistaminique montre un soulagement des symptômes significativement meilleur comparé.

- **Posologie et mode d'administration**

  Voie d'administration : orale.

  Adultes : Un comprimé une fois par jour

- *Contre-indications*
  Les comprimés de MONFENA 120 mg sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue au montélukast, à la fexofénadine ou à l'un des excipients.

- *Mise en garde et Précaution d'emploi:*

  Insuffisance rénale : Il n'existe aucune donnée sur cette association chez les patients insuffisants rénaux.

  Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

  Grossesse : aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. Monfena 120 mg ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Il ne peut être utilisé pendant la grossesse que s'il est considéré comme clairement indispensable.

  Allaitement : Il n'y a pas d'études chez les femmes qui allaitent. Monfena 120 mg ne doit être utilisé chez la femme qui allaite que si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le nourrisson. Il ne peut être utilisé pendant l'allaitement que s'il est considéré comme clairement indispensable.

  Utilisation gériatrique : Aucun ajustement posologique chez les personnes âgées n'est nécessaire

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Fexofénadine
L'administration concomitante de chlorhydrate de fexofénadine et d'érythromycine ou de kétoconazole n'a entraîné aucune augmentation significative de l'intervalle QTc. Aucune

différence d'effets indésirables n'a été signalée, que ces agents aient été administrés seuls ou en association.
L'administration d'un antiacide contenant des gels d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium 15 minutes avant le chlorhydrate de fexofénadine a provoqué une réduction de la biodisponibilité. Il est conseillé de laisser 2 heures entre l'administration de chlorhydrate de fexofénadine et d'antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium.
Aucune interaction entre la fexofénadine et l'oméprazole n'a été observée.

Montelukast

Le montélukast peut être administré avec d'autres thérapies couramment utilisées dans la prophylaxie et le traitement chronique de l'asthme. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le montélukast est co-administré avec de la théophylline, de la prednisone, de la prednisolone, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol/noréthindrone 35/1), de la terfénadine, de la digoxine et de la warfarine.
L'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) du montélukast a diminué d'environ 40 % chez les sujets co-administrés avec du phénobarbital. Le montélukast étant métabolisé par les CYP 3A4, 2C8 et 2C9, la prudence s'impose, en particulier chez l'enfant, lorsque le montélukast est co-administré avec des inducteurs des 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 puissant inhibiteur du CYP 2C8. Cependant, les données d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse impliquant le montélukast et la rosiglitazone (un substrat 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, le montélukast ne devrait pas altérer de manière significative le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple, le paclitaxel, la rosiglitazone et le répaglinide).
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 augmenté de 4,4 fois l'exposition systémique au montélukast. Aucun ajustement posologique systématique du montélukast n'est nécessaire lors de la co-administration avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient du risque d'augmentation des effets indésirables.
D'après les données in vitro, aucune interaction médicamenteuse cliniquement importante avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple le triméthoprime) n'est attendue. La co-administration de montélukast avec l'itraconazole, un puissant inhibiteur

du CYP 3A4, n'a entraîné aucune augmentation significative de l'exposition systémique au montélukast.

- **Grossesse et Allaitement**
  Ces comprimés ne sont pas indiqués pour une utilisation.

- **Effets sur l'aptitude a conduit de voiture et utilisations de machine**
  Monfena 120 mg n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des personnes ont signalé de la somnolence ou des étourdissements

- **Effets Indésirable**
  Fexofenadine Dans des essais contrôlés versus placebo portant sur des patients atteints de rhinite allergique saisonnière et d'urticaire chronique idiopathique, les effets indésirables étaient comparables chez les patients traités par la fexofénadine et sous placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec la fexofénadine incluent : > 3 % : maux de tête, 1 à 3 % : somnolence, étourdissements et nausées. Les événements qui ont été rapportés au cours d'essais contrôlés impliquant des patients atteints de rhinite allergique saisonnière et d'urticaire chronique idiopathique avec des incidences inférieures à 1 % et similaires au placebo et qui ont été rarement rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation incluent : fatigue, insomnie, nervosité et troubles du sommeil ou paroniria. Dans de rares cas, des éruptions cutanées, de l'urticaire, du prurit et des réactions d'hypersensibilité avec des manifestations telles qu'œdème de Quincke, oppression thoracique, dyspnée, bouffées vasomotrices et anaphylaxie systémique ont été signalées. Les événements indésirables rapportés dans les études contrôlées contre placebo sur l'urticaire chronique idiopathique étaient similaires à ceux rapportés dans les études contrôlées contre placebo sur la rhinite allergique saisonnière. Dans les essais contrôlés par placebo portant sur des patients pédiatriques atteints de rhinite allergique saisonnière (âgés de 6 à 11 ans), les événements indésirables étaient similaires à ceux observés dans les essais portant sur des patients atteints de rhinite allergique saisonnière âgés de 12 ans et plus. Dans les essais cliniques contrôlés portant sur des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans, il n'y a eu aucun événement indésirable inattendu chez les patients traités par le chlorhydrate de fexofénadine.

Montelukast Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation Catégorie de fréquence : Définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base de données des essais cliniques : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1 /100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).

1 Cet effet indésirable, rapporté comme très fréquent chez les patients ayant reçu du montelukast, a également été rapporté comme très fréquent chez les patients ayant reçu un placebo dans les essais cliniques.
2 Catégorie de fréquence : Rare.
3 Cet effet indésirable, rapporté comme fréquent chez les patients ayant reçu du montélukast, a également été rapporté comme fréquent chez les patients ayant reçu un placebo dans les essais cliniques

- **Surdosage**

  Il n'y a pas de données rapportées sur le surdosage de cette combinaison depuis son lancement en 2012. Cependant, un surdosage a été rapporté avec des molécules individuelles.

  Fexofénadine

  Expérience humaine:

  La plupart des rapports de surdosage de chlorhydrate de fexofénadine contiennent des informations limitées. Cependant, des étourdissements, de la somnolence et une bouche sèche ont été signalés. Des doses uniques jusqu'à 800 mg et des doses jusqu'à 690 mg deux fois par jour pendant 1 mois ou 240 mg une fois par jour pendant 1 an ont été étudiées chez des sujets sains sans développement d'événements indésirables cliniquement significatifs par rapport au placebo. La dose maximale tolérée de fexofénadine n'a pas été établie.

  Gestion:

  Envisager des mesures standard pour éliminer tout médicament non absorbé. Un traitement symptomatique et de soutien est recommandé. L'hémodialyse n'a pas éliminé efficacement la fexofénadine du sang.

  Montelukast

  Dans les études sur l'asthme chronique, le montélukast a été administré à des doses allant jusqu'à 200 mg/jour pendant 22 semaines et dans des études à court terme, jusqu'à 900 mg/jour pendant environ une semaine sans effet indésirable cliniquement important.

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 des adultes et des enfants avec une dose aussi élevée que 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). 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.

Symptômes de surdosage

Les effets indésirables les plus fréquents correspondaient au profil d'innocuité du montélukast et comprenaient des douleurs abdominales, de la somnolence, de la soif, des céphalées, des vomissements et une hyperactivité psychomotrice.

Gestion du surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage par le montélukast. On ne sait pas si le montélukast est dialysable par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

- **Propriétés Pharmacologiques**

Propriétés Pharmacodynamique & Propriétés Pharmacocinétique

Les comprimés de MONFENA 120 mg étant une association de montélukast et de fexofénadine, les propriétés pharmacologiques des deux molécules sont données séparément.

Montelukast

Les CysLT (LTC4, LTD4, LTE4) sont de puissants eicosanoïdes inflammatoires libérés par diverses cellules, notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces médiateurs pro-asthmatiques importants se lient aux récepteurs CysLT. Le récepteur 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 aux 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 augmentait 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.

Fexofénadine

Le chlorhydrate de fexofénadine est un antihistaminique H1 non sédatif. La fexofénadine est un métabolite pharmacologiquement actif de la terfénadine. Les études sur la papule et la poussée d'histamine chez l'homme après des doses uniques et deux fois par jour de chlorhydrate de fexofénadine démontrent que le médicament présente un effet antihistaminique commençant dans l'heure, atteignant un effet maximal à 6 heures et durant 24 heures. Il n'y avait aucune évidence de tolérance à ces effets après 28 jours de dosage. Une relation dose-réponse positive entre les doses de 10 mg et 130 mg prises par voie orale a été trouvée. Dans ce modèle d'activité antihistaminique, il a été constaté que des doses d'au moins 130 mg étaient nécessaires pour obtenir un effet constant qui se maintenait sur une période de 24 heures. L'inhibition maximale dans les zones de papules et de poussées cutanées était supérieure à 80 %. Des études cliniques menées dans la rhinite allergique saisonnière ont montré qu'une dose de 120 mg est suffisante pour une efficacité de 24 heures. Chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière qui ont reçu du chlorhydrate de fexofénadine jusqu'à 240 mg deux fois par jour pendant 2 semaines, aucune différence significative dans les intervalles QTc n'a été observée par rapport au placebo. En outre, aucun changement significatif dans les intervalles QTc n'a été observé chez les sujets sains ayant reçu du chlorhydrate de fexofénadine jusqu'à 60 mg deux fois par jour pendant 6 mois, 400 mg deux fois par jour pendant 6,5 jours et 240 mg une fois par jour pendant 1 an, par rapport au placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Montelukast
Absorption
Après administration d'un comprimé pelliculé 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 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.

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. Des études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains indiquent que les cytochromes P450 3A4 et 2C9 sont impliqués dans le métabolisme du montélukast.

Élimination

La clairance plasmatique du montélukast est en moyenne de 45 ml/min chez l'adulte en bonne santé. Après une dose orale 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 uniquotidienne de 10 mg de montélukast, il y a peu d'accumulation de la molécule mère dans le plasma (14 %).

Fexofénadine

La pharmacocinétique en doses uniques et multiples de fexofénadine est linéaire pour des doses orales allant jusqu'à 120 mg b.i.d. Une dose de 240 mg b.i.d. produit une augmentation légèrement supérieure à la proportion (8,8 %) de l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre, ce qui indique que la pharmacocinétique de la fexofénadine est pratiquement linéaire à des doses comprises entre 40 mg et 240 mg pris quotidiennement.

Absorption

Le chlorhydrate de fexofénadine est rapidement absorbé dans l'organisme après administration orale, le Tmax se produisant environ 1 à 3 heures après l'administration. La valeur moyenne de la Cmax était d'environ 427 ng/ml après l'administration d'une dose de 120 mg une fois par jour.

Distribution

La fexofénadine est liée à 60–70 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

La fexofénadine subit un métabolisme négligeable (hépatique ou non hépatique) car c'était le seul composé majeur identifié dans l'urine et les fèces des animaux et des humains. Les profils de concentration plasmatique de la fexofénadine suivent une décroissance biexponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale allant de 11 à 15 heures après administration multiple.

Élimination
On pense que la principale voie d'élimination est l'excrétion biliaire, tandis que jusqu'à 10 % de la dose ingérée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

- **Sécurité Préclinique**
  Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

- **Particularités Pharmaceutiques**
- **Incompatibilités ;** Aucune rapportée

- **Durée de vie**
  36 Mois

- **Condition de conservation**
  À conserver à une température de moins de 30 °C. Ce médicament doit être conservé à l'abri du soleil et de l'humidité.
- **Emballage**
  10 Gélules sous blister Alu/Alu. 3 ampoules dans une boîte emballées avec notice dans un carton.
- **Manipulation**
  Tous médicaments non utilisés ou déchets médicaux doivent être éliminés selon la réglementation locale.

- **Titulaire d'AMM**
  SAI PRIMUS LIFE BIOTECH PVT LTD

- **Numéro d'AMM**
  Apres enregistrement.

- **Date de d'enregistrement initial ou renouvellement**
  Apres obtention du premier AMM

- **Date de révision du Texte**
  16/06/2023