

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Montelukast Krka 10 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de montelukast sous forme de montelukast sodique.

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 81,94 mg de lactose.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés sont de couleur abricot, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Montelukast Krka est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les  $\beta$ -2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Pour ces mêmes patients, chez qui Montelukast Krka est indiqué pour l'asthme, Montelukast Krka peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.

Montelukast Krka est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents de 15 ans et plus souffrant d'asthme, ou souffrant d'asthme et de rhinite allergique saisonnière concomitante, est de 1 comprimé de 10 mg par jour à prendre le soir.

#### Recommandations générales :

L'effet thérapeutique de Montelukast Krka sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Montelukast Krka peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.

Montelukast Krka ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant le même principe actif (le montelukast).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 1 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

*Administration de Montelukast Krka avec les autres traitements de l'asthme :*

Ce médicament peut s'associer au traitement en cours de l'asthme.

*Corticoïdes inhalés :*

Montelukast Krka peut être ajouté au traitement en cours lorsque la corticothérapie inhalée et l'utilisation d'un  $\beta$ -2-mimétiques de courte durée d'action « à la demande » pour le traitement des symptômes n'apportent pas un contrôle suffisant des symptômes. Le traitement par Montelukast Krka ne doit pas se substituer brusquement à la corticothérapie par voie inhalée (voir rubrique 4.4.).

*Population pédiatrique*

Ne pas donner Montelukast Krka 10 mg comprimés pelliculés aux enfants de moins de 15 ans.

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

Des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont utilisables chez l'enfant de 6 à 14 ans.

Des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont utilisables chez l'enfant de 2 à 5 ans.

Mode d'administration

Voie orale

**4.3. Contre-indications**

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

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il conviendra d'avertir les patients que le montelukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un  $\beta$ -2-mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en  $\beta$ -2-mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.

Il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.

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

Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale lorsqu'un traitement par le montelukast est instauré.

Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montelukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss, qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont de temps en temps, été décrits lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien qu'une relation causale avec l'antagonisme des récepteurs des leucotriènes n'ait pas été établie, les médecins doivent rester vigilants lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Le cas des patients développant de tels symptômes doit être réévalué ainsi que les traitements administrés.

Le traitement par montelukast ne dispense pas les patients intolérants à l'aspirine d'éviter la prise d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 2 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

**Des évènements neuropsychiatriques tels que modifications du comportement, dépression et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients de tous les groupes d'âge prenant montelukast (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent être grave et perdurer si le traitement n'est pas arrêté. Par conséquent, le traitement par montelukast doit être interrompu si des symptômes neuropsychiatriques apparaissent au cours du traitement. Informez les patients et/ou les aidants d'être attentifs aux évènements neuropsychiatriques et indiquez leur d'avertir leur médecin si ces changements de comportement apparaissent.**

#### *Informations spéciales sur certains ingrédients*

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement 'sans sodium'.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le montelukast peut être administré avec les autres traitements habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montelukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants: théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terféndine, digoxine et warfarine.

L'administration de phénobarbital chez les patients traités par montelukast a entraîné une diminution d'environ 40% de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du montelukast. Le montelukast est métabolisé par le CYP 3A4, 2C8 et 2C9. Par conséquent, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante de montelukast et de médicaments inducteurs du CYP 3A4, 2C8 et 2C9 comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Des études in vitro ont montré que le montelukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montelukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montelukast sur le CYP 2C8 in vivo. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montelukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple, paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

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 réalisée avec le montelukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique au montelukast de 4,4 fois. Aucun ajustement de la posologie habituelle du montelukast n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8; cependant, le médecin devra prendre en considération le risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.

D'après ces données in vitro, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple, le triméthoprime). L'administration concomitante de montelukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, a entraîné une augmentation significative de l'exposition systémique du montelukast.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 3 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

#### Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.

Les données disponibles provenant d'études de cohorte prospectives et rétrospectives publiées évaluant les malformations congénitales majeures observées lors de l'utilisation de montelukast chez des femmes enceintes, n'ont pas établi de risque associé au médicament. Les études disponibles présentent des limites méthodologiques, notamment une petite taille d'échantillon, dans certains cas le recueil de données rétrospectives et des groupes comparateurs non pertinents.

Montelukast Krka ne sera utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire.

#### Allaitement

Des études chez le rat ont montré que le montelukast est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si le montelukast et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Montelukast Krka ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire.

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

Montelukast 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.

#### **4.8. Effets indésirables**

Le montelukast a été étudié au cours d'essais cliniques comme suit:

- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus présentant un asthme,
- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 400 patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus présentant un asthme associé à une rhinite allergique saisonnière, et
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 enfants asthmatiques âgés de 6 à 14 ans.

Au cours des essais cliniques contrôlés contre placebo, les effets indésirables suivants, imputables au médicament, ont été rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) chez des patients asthmatiques traités par montelukast et avec une incidence supérieure à celle des patients traités par placebo:

<b>Classes organiques</b>	<b>Patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines; n = 795)</b>	<b>Patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines; n = 201) (deux études de 56 semaines; n = 615)</b>
Troubles neurologiques	céphalées	céphalées
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales	

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les quelques patients ayant reçu un traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans pour des adultes et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans.

#### Liste tabulée des réactions indésirables

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 4 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont regroupés en fonction de leur classe de système d'organes et sous leur appellation spécifique préconisée dans le tableau ci-dessous. Les catégories ont été estimées sur la base des essais cliniques pertinents.

Classe de système d'organes	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	infection des voies respiratoires supérieures†
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	augmentation de la tendance aux saignements
	Très rare	thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie
	Très rare	infiltration éosinophile du foie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	cauchemars ou rêves anormaux, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation y compris comportement agressif ou hostilité, dépression, hyperactivité psychomotrice (y compris irritabilité, agitation, tremblements <sup>§</sup> )
	Rare	perturbation de l'attention, troubles de la mémoire, tic
	Très rare	hallucinations, désorientation, pensées et comportements suicidaires (suicidalité), symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent	étourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions
Affections cardiaques	Rare	palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	épistaxis
	Très rare	syndrome de churg-strauss (css) (voir rubrique 4.4)
	Très rare	éosinophilie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Fréquent	diarrhées‡, nausées‡, vomissements‡
	Peu fréquent	sécheresse buccale, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Fréquent	élévation du taux des transaminases sériques (alt, ast)
	Très rare	hépatite (notamment cholestatique, hépatocellulaire et mixte)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée‡
	Peu fréquent	ecchymoses, urticaire, prurit
	Rare	angioedème
	Très rare	érythème noueux, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif	Peu fréquent	arthralgie, myalgie, y compris crampes musculaires
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquent	énurésie chez les enfants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie‡
	Peu fréquent	asthénie/fatigue, malaise, œdème

\* Catégorie de fréquence: Définie pour chaque réaction indésirable selon l'incidence rapportée dans la base de données des essais cliniques: très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 5 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). † Cet incident indésirable, rapporté comme Très fréquent chez les patients ayant reçu du montelukast, était déjà rapporté comme Très fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques

‡ Cet incident indésirable, rapporté comme Fréquent chez les patients ayant reçu du montelukast, était déjà rapporté comme Fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques

§ Catégorie de fréquence: Rare

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système de national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## 4.9. Surdosage

Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montelukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montelukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois).

#### Les symptômes de surdosage

Les données cliniques et les résultats biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et les enfants. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas décrits. Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montelukast, incluant: douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

#### Prise en charge du surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage par le montelukast. Aucune donnée permettant d'établir si le montelukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse n'est disponible.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments pour les maladies respiratoires obstructives.

Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes

Code ATC: R03DC03

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 6 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### Mécanisme d'action

Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces médiateurs pro-asthmatiques importants se lient aux récepteurs cystéinyl leukotriene (CysLT). Le récepteur CysLT de type 1 (CysLT1) se trouve dans les voies aériennes 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). CysLT ont été corrélés avec la physiopathologie de l'asthme et la rhinite allergique. Dans l'asthme, les effets induits par les leucotriènes 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 l'exposition aux allergènes pendant les phases précoces et tardives et sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. L'administration intranasale de CysLT augmente la résistance des voies respiratoires nasales et les symptômes d'obstruction nasale.

### Effets pharmacodynamiques

Le montelukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT1 avec une grande affinité.

Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD<sub>4</sub> dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale de montelukast. L'ajout d'un  $\beta$ -2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montelukast. Le traitement par montelukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique.

Comparativement au placebo, l'administration de montelukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montelukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

### Efficacité et sécurité clinique

Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montelukast 10 mg en une prise par jour, a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 l/min contre 3,3 l/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de  $\beta$ -2-mimétiques « à la demande » (-26,1 % contre -4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montelukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montelukast contre béclométasone, concernant respectivement: le VEMS: 5,43 % contre 1,04 %; la consommation de  $\beta$ -mimétiques « à la demande »: -8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200  $\mu$ g 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montelukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien qu'après 12 semaines un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montelukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS: 7,49 % contre 13,3 %; la consommation de  $\beta$ -2-mimétiques « à la demande »: -28,28 % contre -43,89 %).

Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montelukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométasone, il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 7 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montelukast ont obtenu la même réponse).

Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montelukast 5 mg administré en une prise par jour, a amélioré la fonction respiratoire (VEMS 8,71 % contre 4,16 % par rapport aux valeurs initiales; débit expiratoire de pointe matinal 27,9 l/min contre 17,8 l/min par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de  $\beta$ -2-mimétiques «à la demande» (-11,7 % contre +8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par montelukast contre 32,40 % dans le groupe traité par le placebo; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial: 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants de 6 à 14 ans (diminution maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 %; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial: 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou per os, le traitement par montelukast a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme (VEMS +8,55 % contre -1,74 % par rapport aux valeurs **initiales** et diminution de la consommation totale de  $\beta$ -mimétique, -27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le montelukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne ( $C_{max}$ ) est atteinte 3 heures ( $T_{max}$ ) après administration chez des 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. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montelukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

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.

### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen est de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats ont montré un faible passage du montelukast radiomarqué à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations des produits radiomarqués mesurées dans les autres tissus 24 h après la prise étaient faibles.

### Biotransformation

Le montelukast est largement métabolisé. Dans les études menées aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montelukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et chez les enfants.

Le cytochrome P450 2C8 est l'enzyme majeure du métabolisme du montelukast. De plus, les CYP 3A4 et 2C9 peuvent avoir une contribution mineure, bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 8 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------



1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

3A4, ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du montelukast chez des sujets sains 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.

#### Elimination

La clairance plasmatique moyenne du montelukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montelukast radiomarqué, 86 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces recueillis sur 5 jours et moins de 0,2 % dans les urines. Ajouté aux estimations de la biodisponibilité orale du montelukast, ceci indique que le montelukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.

#### *Patients à risque*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ou présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas eu d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montelukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

L'administration de doses élevées de montelukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte) a entraîné une diminution des taux plasmatiques de théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg en une prise quotidienne.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins: transaminases (ALAT), glucose, phosphore et triglycérides. Il a été également observé une augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, de selles molles et de perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique > 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique > 232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le montelukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques allant jusqu'à 24 fois celles observées à la dose thérapeutique en clinique. Une légère baisse du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans des études sur la fertilité des rats à 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique). Dans les études menées chez les lapins, il a été mis en évidence une incidence plus importante d'ossification incomplète dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique humaine. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. Chez l'animal, le montelukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de doses de montelukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15000 mg/m<sup>2</sup> et 30000 mg/m<sup>2</sup> chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).

Le montelukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses supérieures à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 9 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

systémique).

Le montelukast ne s'est pas révélé être mutagène lors des tests réalisés in vitro et in vivo. Le montelukast ne s'est pas révélé être carcinogène lors des études menées chez les rongeurs.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

#### *Cœur du comprimé*

Lactose monohydraté

Cellulose en poudre

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

#### *Pelliculage*

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Propylène glycol

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 et 200 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC//Alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

PI_Text046054 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 10 of 11
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE379687

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 15/07/2010

Date de dernier renouvellement: 27/03/2013

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE**

02/2024