

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Montelukast Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du montélukast sodique équivalant à 10 mg de montélukast.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 84,7 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé beige, ronde, biconvexe, plain sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Montelukast Sandoz est indiqué comme traitement additif dans l'asthme chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré, qui sont insuffisamment contrôlés avec des corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les bêta-agonistes à courte durée d'action administrés "à la demande" procurent un contrôle clinique inadéquat de l'asthme. Chez les patients asthmatiques chez lesquels Montelukast Sandoz est indiqué pour l'asthme, Montelukast Sandoz peut aussi procurer un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.

Montelukast Sandoz est également indiqué en prophylaxie de l'asthme dans lequel la composante prédominante est une bronchoconstriction induite par l'effort.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans et plus présentant de l'asthme, ou de l'asthme et une rhinite allergique saisonnière concomitante, la posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg par jour, à prendre le soir.

Recommandations générales

L'effet thérapeutique de Montelukast Sandoz sur les paramètres du contrôle de l'asthme se manifeste dès le premier jour. Montelukast Sandoz peut être pris avec ou sans nourriture. Il faut conseiller aux patients de continuer à prendre Montelukast Sandoz même si leur asthme est contrôlé, ainsi que pendant les périodes d'aggravation de l'asthme. Montelukast Sandoz ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres produits contenant le même principe actif, le montélukast.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ni chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas de données disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même pour les patients de sexe masculin et féminin.

Traitement par Montelukast Sandoz en relation avec d'autres traitements de l'asthme.

Montelukast Sandoz peut être ajouté au schéma thérapeutique existant du patient.

Corticostéroïdes inhalés

Un traitement par Montelukast Sandoz peut être ajouté au traitement en cours lorsque les corticostéroïdes inhalés et les bêta-agonistes de courte durée d'action "à la demande" procurent un contrôle clinique inadéquat. Montelukast Sandoz ne doit pas remplacer de façon abrupte les corticostéroïdes inhalés (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Montelukast Sandoz ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 15 ans. La sécurité et l'efficacité de Montelukast Sandoz chez les enfants de moins de 15 ans n'ont pas été établies.

Chez les enfants âgés de 6 à 14 ans, des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles.
Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont disponibles.
Chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, des granulés dosés à 4 mg sont disponibles.

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 de prévenir les patients de ne jamais utiliser le montélukast oral pour traiter des crises d'asthme aiguës et de garder à portée leur médicament de secours approprié habituel pour ce cas. Si une crise aiguë se produit, un bêta-agoniste inhalé à courte durée d'action doit être utilisé. Les patients doivent demander l'avis de leur médecin dès que possible s'ils ont besoin de plus d'inhalations de bêta-agonistes à courte durée d'action que d'habitude.

Montelukast ne doit pas remplacer de façon abrupte les corticostéroïdes inhalés ou oraux.

Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose des corticostéroïdes oraux lorsque du montélukast est administré simultanément.

Dans de rares cas, des patients traités par médicaments antiasthmatiques, y compris le montélukast, peuvent présenter une éosinophilie systémique parfois associée à des symptômes cliniques de vascularite s'inscrivant dans un syndrome de Churg-Strauss, une affection qui est souvent traitée par corticothérapie systémique. Ces cas ont parfois été associés à la réduction ou à l'arrêt d'un traitement par corticostéroïdes oraux. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, les médecins doivent être attentifs au développement chez leurs patients d'une éosinophilie, d'une éruption vascularitique, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et/ou d'une neuropathie. Les patients qui développent ces symptômes doivent être réévalués, et leurs schémas thérapeutiques, évalués.

Un traitement par montélukast ne change rien au besoin des patients présentant un asthme sensible à l'aspirine d'éviter la prise d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

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 montélukast (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent être grave et perdurer si le traitement n'est pas arrêté. Par conséquent, le traitement par montélukast 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.

Montelukast Sandoz contient du lactose et du sodium

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience totale en lactase ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

La surface sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques du montélukast était réduite d'environ 40 % lors de l'administration concomitante de phénobarbital. Comme le montélukast est métabolisé par la CYP 3A4, 2C8 et 2C9, la prudence s'impose, en particulier chez les enfants, en cas d'administration concomitante de montélukast et d'inducteurs de la 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 de la CYP 2C8. Cependant, les résultats d'une étude clinique d'interaction entre le montélukast et la rosiglitazone (un substrat de référence représentatif des médicaments principalement métabolisés par la CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montélukast sur la CYP 2C8 *in vivo*. Dès lors, on ne prévoit pas que le montélukast modifie fortement le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple le paclitaxel, la rosiglitazone et le répaglinide).

Les études *in vitro* ont montré que le montélukast est un substrat du CYP 2C8, et, à un moindre degré, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses menée avec le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur à la fois du CYP 2C8 et du 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique du montélukast d'un facteur 4,4. Il n'est pas nécessaire d'ajuster systématiquement la dose de montélukast en cas de traitement combiné par gemfibrozil et d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient du risque d'augmentation des réactions indésirables.

Sur la base des données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (p. ex. triméthoprime).

La coadministration du montélukast et de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, n'a pas augmenté de façon significative l'exposition systémique du montélukast.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation ou le développement embryonnaire/fœtal.

Les données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne semblent pas indiquer qu'il y ait une relation causale entre Montelukast Sandoz et des malformations (telles que des anomalies des membres) qui ont été rapportées dans de rares cas au plan mondial depuis la commercialisation du produit.

Montelukast Sandoz peut être utilisé pendant la grossesse uniquement s'il est considéré comme manifestement indispensable.

Allaitement

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

Montelukast Sandoz 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 Sandoz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des sujets ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

Le montélukast a été évalué dans des études cliniques selon le schéma suivant :

- comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus.
- comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 400 patients adultes et adolescents, âgés de 15 ans et plus avec rhinite allergique saisonnière et asthme
- comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 patients asthmatiques pédiatriques âgés de 6 à 14 ans
- comprimés à croquer de 4 mg, chez 851 patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans
- granulés de 4 mg, chez 175 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans

Le montélukast a été évalué dans une étude clinique chez des patients présentant un asthme intermittent, selon le schéma suivant :

- granulés de 4 mg et comprimés à croquer chez 1 038 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans

Dans les études cliniques, les réactions indésirables suivantes, liées au médicament, ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez des patients asthmatiques traités par montélukast et avec une incidence plus élevée que chez les patients traités par placebo:

Classe de systèmes d'organes	Patients adultes âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n=795)	Patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines ; n=201) (deux études de 56 semaines ; n=615)	Patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines ; n = 461) (une étude de 48 semaines ; n = 278)	Patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans (une étude de 6 semaines ; n=175)
Affections du système nerveux	céphalées	céphalées		hyperkinésie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				asthme
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales		douleurs abdominales	diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				dermatite eczémateuse, éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration conditions			soif	

Dans des études cliniques portant sur un nombre limité de patients qui ont reçu un traitement prolongé pendant une période allant jusqu'à 2 ans pour les adultes et jusqu'à 12 mois pour les patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans, le profil de sécurité est resté inchangé.

Cumulativement, 502 patients pédiatriques de 2 à 5 ans ont été traités par montélukast pendant au moins 3 mois, 338 patients pendant 6 mois ou plus, et 534 pendant 12 mois ou plus. Le profil de sécurité ne s'est pas modifié non plus chez ces patients en cas de traitement prolongé.

Chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans, le profil de sécurité ne s'est pas modifié lors de traitements allant jusqu'à 3 mois.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation post-marketing sont énumérés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par effets indésirables. Les catégories de fréquence ont été estimées sur la base d'études cliniques pertinentes.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures [§]	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation de la tendance hémorragique	Rare
	Thrombopénie	Très rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophile hépatique	Très rare
Affections psychiatriques	Rêves anormaux, y compris cauchemars, insomnies, somnambulisme, anxiété, agitation y compris comportement agressif ou hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (dont irritabilité, agitation, tremblements**)	Peu fréquent
	Troubles de l'attention, trouble de la mémoire, tic	Rare
	Hallucinations, désorientation, pensées et comportement suicidaires (suicidalité), dysphémie, symptômes obsessifs-compulsifs	Très rare
Affections du système nerveux	Étourdissement, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, crises convulsives	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (voir rubrique 4.4), éosinophilie pulmonaire	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhées ^{§§} , nausées ^{§§} , vomissements ^{§§}	Fréquent
	Sécheresse buccale, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévation des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT)	Fréquent
	Hépatite (y compris atteinte hépatique cholestatique, hépatocellulaire et mixte).	Très rare

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^{§§}	Fréquent
	Hématomes, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Œdème de Quincke	Rare
	Érythème noueux, érythème polymorphe	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, y compris crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Enurésie chez les enfants	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie ^{§§}	Fréquent
	Asthénie/fatigue, malaise, œdème	Peu fréquent
<p>*Catégorie de fréquence : définie pour chaque terme d'effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base de données des essais cliniques : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; Très rare ($< 1/10.000$).</p> <p>§ Cet effet indésirable, rapporté comme très fréquent chez des patients sous montélukast, a également été rapporté comme très fréquent chez des patients ayant reçu un placebo dans le cadre d'essais cliniques.</p> <p>§§ **Cet effet indésirable, rapporté comme fréquent chez des patients sous montélukast, a également été rapporté comme fréquent chez des patients ayant reçu un placebo dans le cadre d'essais cliniques.</p> <p>** Catégorie de fréquence : rare</p>		

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

<p>Belgique</p> <p>Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be</p>	<p>Luxembourg</p> <p>Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance</p>
--	--

4.9 Surdosage

Dans les études menées dans l'asthme chronique, le montélukast a été administré aux patients à des doses allant jusqu'à 200 mg/jour pendant 22 semaines et dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant environ une semaine, sans événements indésirables cliniquement significatifs.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la commercialisation du produit et au cours d'études cliniques réalisées avec le montélukast. Ces cas comportaient des adultes et des enfants ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les observations cliniques et biologiques correspondaient au profil de sécurité chez les adultes et les patients pédiatriques. La plupart des rapports de surdosage n'ont pas mentionné d'effets indésirables.

Symptômes d'un surdosage

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité du montélukast et comportaient des douleurs abdominales, de la somnolence, de la soif, des céphalées, des vomissements et une hyperactivité psychomotrice.

Traitement d'un surdosage

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montélukast.

On ne sait pas si le montélukast est dialysable par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments systémiques pour les maladies respiratoires obstructives, Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Code ATC: R03D C03

Mécanisme d'action

Les cystéinyl-leucotriènes (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sont des eicosanoïdes inflammatoires puissants libérés par différentes cellules, notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT). Les récepteurs CysLT de type 1 (CysLT₁) sont présents dans les voies aériennes de l'homme (notamment au niveau des cellules musculaires lisses respiratoires et des macrophages des voies aériennes) et sur d'autres cellules pro-inflammatoires (notamment les éosinophiles et certaines cellules souches myéloïdes). Les CysLT ont été mis en corrélation avec la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique.

Dans l'asthme, les effets médiés par les leucotriènes comprennent la bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire et le recrutement des éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les CysLT sont libérés à partir de la muqueuse nasale après exposition à des allergènes à la fois pendant les réactions de phase précoce et de phase tardive, et ils sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. On a montré qu'un test de provocation intranasale avec des CysLT augmente la résistance des voies aériennes nasales et les symptômes d'obstruction nasale.

Effets pharmacodynamiques

Le montélukast est une substance active par voie orale qui se lie sélectivement et avec une grande affinité au récepteur CysLT₁. Dans les études cliniques, le montélukast inhibe la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD_4 dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale. L'effet bronchodilatateur induit par un bêta-agoniste s'est ajouté à celui induit par le montélukast. Le traitement par montélukast a inhibé la bronchoconstriction de phase précoce et de phase tardive induite par un test de provocation antigénique. Comparé à un placebo, le montélukast a diminué les éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les patients pédiatriques. Dans une étude distincte, le traitement par montélukast a significativement réduit les éosinophiles dans les voies aériennes (mesurés dans les expectorations) et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans des études menées chez des adultes, l'administration d'une dose de 10 mg de montélukast une fois par jour a induit des améliorations significatives par rapport au placebo du VEMS matinal (10,4% contre 2,7% par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal (24,5 l/min contre 3,3 l/min par rapport aux valeurs initiales), et une diminution significative de l'utilisation totale de bêta-agonistes (-26,1% contre -4,6% par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores des symptômes asthmatiques diurnes et nocturnes rapportés par les patients a été significativement meilleure qu'avec le placebo.

Des études menées chez des adultes ont démontré la capacité du montélukast à s'ajouter à l'effet clinique des corticostéroïdes inhalés (% de modification par rapport aux valeurs initiales pour l'association béclométasone inhalée plus montélukast par rapport à la béclométasone concernant respectivement le VEMS: 5,43% contre 1,04%; et la consommation de bêta-agonistes: -8,70% contre 2,64%). Comparé à la béclométasone inhalée (200 µg deux fois par jour avec une chambre d'inhalation), le montélukast a induit une réponse initiale plus rapide, même si sur les 12 semaines de l'étude, la béclométasone a procuré un effet thérapeutique moyen supérieur (% de modification par

rapport aux valeurs initiales pour le montélukast par rapport à la béclo­mé­ta­so­ne concernant respec­tive­ment le VEMS: 7,49% contre 13,3%; et l'uti­li­sa­tion de bê­ta-ago­nis­tes: -28,28% contre -43,89%). Cepen­dant, par rapport à la béclo­mé­ta­so­ne, un pourcentage élevé de patients traités par montélukast ont obtenu des réponses cliniques similaires (par exemple 50 % des patients traités par béclo­mé­ta­so­ne ont obtenu une amélioration du VEMS d'environ 11% ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42% des patients traités par montélukast obtenaient la même réponse).

Une étude clinique a été menée chez des patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans ou plus présentant une rhinite allergique saisonnière, pour évaluer l'efficacité du montélukast dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière. Dans cette étude, les comprimés à 10 mg de montélukast administrés une fois par jour ont induit une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne le score des symptômes journaliers de rhinite. Ce score des symptômes journaliers de rhinite est la moyenne du score des symptômes nasaux diurnes (moyenne de la congestion nasale, de la rhinorrhée, des éternuements, du prurit nasal) et du score des symptômes nocturnes (moyenne des scores de la congestion nasale au réveil, de la difficulté d'endormissement et des réveils nocturnes). Les évaluations globales de la rhinite allergique par les patients et les médecins ont été significativement améliorées par rapport au placebo. L'évaluation de l'efficacité sur l'asthme n'était pas un objectif primaire dans cette étude.

Dans une étude de 8 semaines menée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans, le montélukast, administré à la dose de 5 mg une fois par jour, a significativement amélioré la fonction respiratoire (VEMS: 8,71% contre 4,16% par rapport aux valeurs initiales; DEP matinal: 27,9 l/min contre 17,8 l/min par rapport aux valeurs initiales) et a réduit l'utilisation de bê­ta-ago­nis­tes (-11,7% contre +8,2% par rapport aux valeurs initiales) par comparaison avec le placebo.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort (BIE) a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines chez des adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33% pour le montélukast contre 32,40% pour le placebo; temps de retour à une valeur de VEMS figurant dans les 5% du VEMS initial: 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet s'est maintenu pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la BIE a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez des patients pédiatriques (baisse maximale du VEMS de 18,27% contre 26,11%; temps de retour à une valeur du VEMS figurant dans les 5% du VEMS initial: 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet a été observé dans les deux études à la fin de l'intervalle de 24 heures séparant les prises.

Chez des patients asthmatiques sensibles à l'aspirine recevant simultanément des corticostéroïdes inhalés et/ou oraux, le traitement par montélukast a entraîné une amélioration significative du contrôle de l'asthme par rapport au placebo (VEMS: 8,55 % contre -1,74% par rapport aux valeurs initiales; diminution de l'utilisation totale de bê­ta-ago­nis­tes: -27,78% contre 2,09% par rapport aux valeurs initiales).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le montélukast 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 l'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. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées dans des études cliniques pendant lesquelles le comprimé pelliculé à 10 mg a été administré sans tenir compte de l'heure de l'ingestion d'aliments.

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

Distribution

Le montélukast se lie aux protéines plasmatiques à raison de plus de 99%. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est en moyenne de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats avec du montélukast radiomarqué indiquent une distribution minimale à travers la barrière hémato-encéphalique. En outre, les concentrations du produit radiomarqué mesurées 24 h après la prise étaient minimales dans tous les autres tissus.

Biotransformation

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

Le cytochrome P450 2C8 est la principale enzyme responsable du métabolisme du montélukast. De plus, les cytochromes P450 3A4 et 2C9 peuvent y apporter une contribution mineure, bien qu'il ait été montré que l'itraconazole (un inhibiteur du CYP 3A4) ne change pas les données pharmacocinétiques du montélukast chez les sujets sains ayant reçu 10 mg de montélukast par jour. Sur la base des résultats *in vitro* obtenus sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du 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 minimale.

Élimination

La clairance plasmatique du montélukast est en moyenne de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après administration d'une dose orale de montélukast radiomarqué, 86% de la radioactivité ont été retrouvés dans les recueils de fèces de 5 jours et moins de 0,2% dans l'urine. Couplé aux estimations de la biodisponibilité orale du montélukast, cela indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement par voie biliaire.

Caractéristiques des patients

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

On n'a pas réalisé d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Le montélukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, on ne pense pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. On ne dispose pas de données concernant la pharmacocinétique du montélukast chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

Avec des doses élevées de montélukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte), on a observé une diminution du taux plasmatique de la théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg une fois par jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité chez l'animal, on a observé des modifications biochimiques sériques mineures de l'ALT, du glucose, du phosphore et des triglycérides, qui étaient de nature transitoire. Les signes de toxicité chez l'animal étaient une augmentation de l'excrétion salivaire, des symptômes gastro-intestinaux, des selles molles et un déséquilibre ionique. Ces effets se sont produits avec des posologies qui procuraient une exposition systémique > 17 fois supérieure à celle observée avec la posologie clinique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus avec des doses à partir de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique > 232 fois supérieure à celle observée avec la dose clinique). Dans des études animales, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni la performance reproductive lors d'expositions systémiques dépassant de plus de 24 fois celles observées en clinique. Une légère réduction du poids de la descendance a été enregistrée dans l'étude de la fertilité des rates à 200 mg/kg/jour (> 69 fois l'exposition systémique clinique). Dans les études

menées chez les lapins, on a enregistré une incidence plus élevée d'ossification incomplète que chez les animaux témoins concomitants pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée avec la dose clinique. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. On a montré que le montélukast traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait des animaux.

Aucun décès ne s'est produit chez les souris et les rats après administration orale unique de doses de montélukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15.000 mg/m² et 30.000 mg/m² chez les souris et les rats), la dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25.000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'homme (sur la base d'un patient adulte pesant 50 kg).

Le montélukast ne s'est pas montré phototoxique chez les souris pour les spectres UVA, UVB ou de lumière visible, à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ > 200 fois l'exposition systémique).

Le montélukast ne s'est révélé ni mutagène lors des tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, ni tumorigène dans les espèces de rongeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Hydroxypropylcellulose de type EF
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enrobage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 400
Talc
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont présentés sous forme de plaquettes OPA/Al/PVC/Al contenues dans une boîte en carton.

Présentations :

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE354584

Luxembourg : Montelukast Sandoz 10 mg comprimés pelliculés : 2012030053

Numéro national : 1*7 cpr. ss blist.: 0648671
1*10 cpr. ss blist.: 0648685
1*14 cpr. ss blist.: 0648699
1*20 cpr. ss blist.: 0648704
1*21 cpr. ss blist.: 0648718
1*28 cpr. ss blist.: 0648721
1*30 cpr. ss blist.: 0648735
1*49 cpr. ss blist.: 0648749
1*50 cpr. ss blist.: 0648752
1*56 cpr. ss blist.: 0648766
1*84 cpr. ss blist.: 0648783
1*90 cpr. ss blist.: 0648797
1*98 cpr. ss blist.: 0648802
1*100 cpr. ss blist.: 0648816
1*140 cpr. ss blist.: 0648833
1*200 cpr. ss blist.: 0648847

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 03/12/2009

Date de dernier renouvellement: 22/12/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2024