

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer
Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer

Un comprimé à croquer contient 5,20 mg de montélukast sodique, équivalent à 5 mg de montélukast.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à croquer contient 1,5 mg d'aspartame.

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer

Un comprimé à croquer contient 4,16 mg de montélukast sodique, équivalent à 4 mg de montélukast.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à croquer contient 1,2 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à croquer.

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer :

Comprimé à croquer de couleur crème, éventuellement muni de rares colorations de couleur foncée, rond, biconvexe, avec R14 gravé sur une face.

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer :

Comprimé à croquer de couleur crème, éventuellement muni de rares colorations de couleur foncée, oval, biconvexe, avec R13 gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer est indiqué chez les enfants âgés de 6 à 14 ans.

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer est indiqué chez les enfants âgés de 2 à 5 ans.

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

Montelukast AB peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée (voir rubrique 4.2).

Montelukast AB est également indiqué en traitement préventif de l'asthme lorsque la composante principale est la broncho-constriction induite par l'effort.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Des comprimés pelliculés de Montelukast AB dosés à 10 mg sont disponibles pour l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans.

Des comprimés à croquer de Montelukast AB dosés à 5 mg sont disponibles pour les patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans.

Des comprimés à croquer de Montelukast AB dosés à 4 mg sont disponibles pour les patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans.

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité de Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

Chez l'enfant de 6 à 14 ans, la posologie recommandée est de 1 comprimé à croquer de 5 mg par jour le soir. Si pris avec de la nourriture, Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer doivent être pris une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge.

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer doivent être administrés à l'enfant sous la surveillance d'un adulte. Ce médicament ne peut pas être administré à des enfants qui éprouvent des difficultés avec des comprimés à croquer.

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 2 ans. La sécurité et l'efficacité de Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Chez l'enfant de 2 à 5 ans, la posologie recommandée est de 1 comprimé à croquer de 4 mg par jour le soir. Si pris avec de la nourriture, Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer doivent être pris une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge.

Enfants en dessous de 2 ans

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. La sécurité et l'efficacité de Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Recommandations générales

L'effet thérapeutique de Montelukast AB sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés qu'ils doivent poursuivre le traitement par Montelukast AB même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.

Groupes de patients spéciaux

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.

Montelukast AB utilisé comme une alternative à la corticothérapie par voie inhalée à faibles doses dans l'asthme persistant léger

Le montelukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montelukast comme alternative thérapeutique aux corticoïdes inhalés à faibles doses ne doit être envisagée que chez les enfants présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas présenté d'épisodes récents de crises d'asthme sévères ayant nécessité une corticothérapie par voie orale et dont

l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée (voir rubrique 4.1). Un asthme persistant léger est caractérisé par des symptômes diurnes se manifestant plus d'une fois par semaine mais moins d'une fois par jour, des symptômes nocturnes plus de deux fois par mois mais moins d'une fois par semaine, une fonction pulmonaire normale entre les crises. Si au cours du suivi, le contrôle de l'asthme est jugé insuffisant (en général, dans le mois qui suit), l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire additionnel ou différent doit être envisagée selon un schéma de prise en charge par étape. Le contrôle de l'asthme doit être régulièrement évalué chez ces patients.

Montelukast AB utilisé en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans

Chez les enfants de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation prédominante d'un asthme persistant qui nécessite un traitement par corticoïdes inhalés. La réponse au traitement par le montélukast devra être évaluée après 2 à 4 semaines. Si l'effet est insuffisant, un traitement complémentaire ou différent devra être envisagé.

Administration de Montelukast AB avec les autres traitements de l'asthme

Lorsque Montelukast AB est utilisé en traitement additif aux corticoïdes inhalés, il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale de Montelukast AB aux corticoïdes inhalés (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être croqués avant d'être avalés.

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 montélukast 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 aiguë, un β -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 β -2-mimétiques d'action rapide par voie inhalée venaient à augmenter.

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

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 montélukast est instauré.

Dans de rares cas, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montélukast, 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 corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont parfois été associés à la réduction ou à l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien qu'il n'ait pas été établi de lien de causalité avec les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes 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 asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique d'éviter la prise d'acide acétylsalicylique et d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Des événements neuropsychiatriques ont été rapportés chez des adultes, des adolescents et des enfants prenant Montelukast AB (voir rubrique 4.8). Les patients et les médecins doivent rester vigilants en cas de survenue d'événements neuropsychiatriques. Les patients et / ou les proches aidants doivent être avertis de la nécessité

d'informer leur médecin si de tels changements apparaissent. Dans ces cas, les prescripteurs doivent évaluer avec attention les risques et les bénéfices de la poursuite du traitement par Montelukast AB.

Des événements neuropsychiatriques tels que des modifications de comportement, des dépressions et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients de tous les groupes d'âge prenant montélukast (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent être graves 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 événements neuropsychiatriques et indiquez leur d'avertir leur médecin si ces changements de comportement apparaissent.

Excipient

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer contiennent 1,2 mg d'aspartame dans chaque comprimé, équivalent à 0,674 mg de phénylalanine par dose.

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer contiennent 1,5 mg d'aspartame dans chaque comprimé, équivalent à 0,842 mg de phénylalanine par dose.

L'aspartame est hydrolysé dans le tube gastro digestif lorsqu'il est ingéré par voie orale. L'un des principaux produits de l'hydrolyse est la phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé à croquer, soit essentiellement « sans sodium ».

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

Le montélukast 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 montélukast 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 sujets traités par montélukast a entraîné une diminution d'environ 40 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du montélukast. Le montélukast 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 montélukast 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 montélukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montélukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montélukast sur le CYP 2C8 *in vivo*. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montélukast 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 montélukast 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 montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique au montélukast de 4,4 fois. Aucun ajustement posologique habituelle du montélukast 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 montélukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, a entraîné une augmentation non significative de l'exposition systémique du montélukast.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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 sur l'utilisation du montélukast chez les femmes enceintes évaluant des anomalies congénitales majeures n'ont pas établi de risque associé au médicament. Les études disponibles ont des limites méthodologiques, y compris la petite taille de l'échantillon, dans certains cas la collecte rétrospective de données et des groupes de comparaison incohérents.

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

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 montélukast/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Montelukast AB 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 patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

Le montélukast a été étudié au cours d'essais cliniques chez des patients présentant un asthme persistant comme suit :

- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4.000 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus,
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1.750 enfants asthmatiques âgés de 6 à 14 ans, et
- en comprimés à croquer à 4 mg chez 851 enfants âgés de 2 à 5 ans.

Le montélukast a été étudié au cours d'un essai clinique réalisé chez des patients présentant un asthme intermittent comme suit :

- en granulés et comprimés à croquer à 4 mg chez 1.038 patients âgés de 6 mois à 5 ans.

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

Classe de système d'organes	Adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n = 795)	Enfants âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines ; n = 201) (deux études de 56 semaines ; n = 615)	Enfants âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines ; n = 461) (une étude de 48 semaines ; n = 278)
Troubles neurologiques	céphalées	céphalées	
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales		douleurs abdominales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			soif

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.

Au total, 502 enfants de 2 à 5 ans ont été traités par le montélukast pendant au moins 3 mois, 338 pendant 6 mois ou plus et 534 patients pendant 12 mois ou plus. Le profil de sécurité ne s'est pas non plus modifié chez ces patients ayant reçu un traitement prolongé.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables, rapportés depuis la mise sur le marché, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organes et par effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur base des essais cliniques appropriés.

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures†.	Très fréquent
Affections hématologiques et système lymphatique	Augmentation du risque de saignements.	Rare
	Thrombocytopenie	Très rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité y compris anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophile du foie	Très rare
Affections psychiatriques	Rêves anormaux (cauchemars), insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation (y compris comportement agressif ou hostilité), dépression, hyperactivité psychomotrice (y compris irritabilité, nervosité, tremblements§)	Peu fréquent
	Troubles de l'attention, troubles de la mémoire, tic	Rare
	Hallucinations, désorientation, idées suicidaires avec tentatives de suicide, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare
Affections du système nerveux	Etourdissements, somnolence, paresthésie, hypoesthésie, convulsions	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (SCS) (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Eosinophilie pulmonaire	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée‡, nausée‡, vomissements‡	Fréquent
	Bouche sèche, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)	Fréquent
	Hépatite (y compris atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash‡	Fréquent
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Angio-œdème	Rare
	Erythème noueux, érythème polymorphe	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie y compris crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Enurésie chez l'enfant	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie‡	Fréquent
	Asthénie/fatigue, malaise, œdème	Peu fréquent

* Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base des essais cliniques : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1\ 000$), Très rare ($< 10\ 000$).

† Cet effet 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 effet 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 national de déclaration:

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

4.9 Surdosage

Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montelukast a été administré aux patients 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 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.

Symptômes d'un surdosage

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.

Traitement d'un surdosage

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un 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

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments administrés par voie générale pour les maladies obstructives des voies aériennes, antagoniste des récepteurs aux leucotriènes.

Code ATC : R03D C03.

Mécanisme d'action

Les cystéinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT) présents dans les voies aériennes respiratoires de l'homme où ils induisent un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de la perméabilité vasculaire et du recrutement des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques

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

Dans les études cliniques réalisées, le montélukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD₄ dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les deux heures suivant l'administration orale de montélukast. L'ajout d'un β -2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par montélukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, le traitement par montélukast 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 montélukast 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 menées chez des adultes, l'administration de montélukast 10 mg en une prise par jour a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) matinal (10,4 % *versus* 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 l/min *versus* 3,3 l/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de β -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 cliniques menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montélukast s'ajoute à celui des corticoïdes par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométhasone inhalée et montélukast contre béclométhasone, concernant respectivement : le VEMS, 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de β -mimétiques à la demande : -8,70 % contre 2,64 %). Comparée à la béclométhasone par voie inhalée (200 microgrammes deux fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montélukast 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 béclométhasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast contre la béclométhasone, concernant respectivement : le VEMS, 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de β -mimétiques « à la demande » : -28,8 % *versus* -43,89 %). Cependant, comparé à la béclométhasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montélukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométhasone il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montélukast ont obtenu la même réponse).

Dans une étude de 12 semaines menée chez des enfants de 2 à 5 ans, contrôlée contre placebo, le montélukast 4 mg administré en une prise par jour a amélioré les paramètres utilisés pour l'évaluation du contrôle de l'asthme par rapport au placebo, indépendamment des traitements concomitants (corticothérapie ou traitement à base de cromoglycate de sodium par voie inhalée ou par nébulisation) ; 60 % des patients ne prenaient pas d'autres traitements. Le montélukast a amélioré les symptômes diurnes (y compris toux, sifflement, difficulté à respirer et limitation de l'activité) et nocturnes par rapport au placebo. Comparé au placebo, le montélukast a également permis la diminution de la consommation de β -2-mimétiques « à la demande » et le recours aux corticoïdes administrés en cas d'aggravation de l'asthme. Les patients recevant le montélukast ont eu plus de jours sans asthme que ceux sous placebo. L'effet du traitement a été obtenu dès la première prise.

Dans une étude de 12 mois, contrôlée contre placebo, chez des enfants de 2 à 5 ans présentant un asthme léger avec des épisodes d'exacerbation, le montélukast 4 mg administré en une prise par jour a diminué de façon significative ($p \leq 0,001$) le taux annuel d'épisodes d'exacerbation par rapport au placebo (respectivement, 1,60 vs 2,34), le taux d'épisodes d'exacerbation étant défini par ≥ 3 jours consécutifs avec des symptômes diurnes nécessitant soit l'utilisation de β -2-mimétiques ou de corticoïdes (par voie orale ou inhalée), soit une hospitalisation en raison de l'asthme. Le pourcentage annuel d'épisodes d'exacerbation d'asthme a diminué de 31,9 % (IC 95 % = [16,9 ; 44,1]).

Dans une étude contrôlée contre placebo, réalisée chez des enfants de 6 mois à 5 ans présentant un asthme intermittent mais pas un asthme persistant, le traitement par montélukast a été administré pendant 12 mois, soit à raison de 4 mg en une prise par jour, soit par périodes de 12 jours, chaque période débutant à l'apparition des symptômes d'un épisode d'asthme intermittent. Aucune différence significative n'a été constatée entre les patients traités par montélukast 4 mg et ceux recevant le placebo quant au nombre d'épisodes d'asthme aboutissant à une crise d'asthme, définie comme nécessitant le recours à des soins médicaux tels qu'une visite

non programmée chez un médecin, aux urgences ou à l'hôpital ou un traitement par corticoïde par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire.

Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montélukast 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/mn contre 17,8 l/mn par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de β -2-mimétiques « à la demande » (-11,7 % contre +8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.

Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montélukast à celle de la fluticasone inhalée sur le contrôle de l'asthme, chez des enfants de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger. Sur le critère principal de l'étude, pourcentage de jours sans recours à un traitement symptomatique de secours, l'analyse des résultats retrouve une non-infériorité du montélukast par rapport à la fluticasone. En moyenne, sur la période de traitement de 12 mois, le pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement symptomatique de secours a augmenté de 61,6 % à 84,0 % dans le groupe montélukast et de 60,9 % à 86,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes de -2,8 % (IC 95 % = [-4,7 % ; -0,9 %]), était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique prédéfinies. Le montélukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis dans l'étude pour évaluer le contrôle de l'asthme au cours des 12 mois de traitement :

- La moyenne des VEMS a augmenté de 1,83 l à 2,09 l dans le groupe montélukast et de 1,85 l à 2,14 l dans le groupe fluticasone. La différence entre l'augmentation moyenne du VEMS dans les groupes montélukast et fluticasone, établie par la méthode des moindres carrés, était de -0,02 l (IC 95 % = [-0,06 l ; 0,02 l]). Ces augmentations moyennes du VEMS par rapport à la valeur initiale, exprimées en pourcentage des valeurs individuelles théoriques, ont été de 0,6 % dans le groupe montélukast et de 2,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée sur ce critère entre les deux groupes : -2,2 % par rapport aux valeurs initiales (IC 95 % = [-3,6 % ; -0,7 %]) était significative (Méthode des moindres carrés).
- Le pourcentage de jours avec utilisation de β -2-mimétiques a diminué de 38,0 à 15,4 % dans le groupe montélukast et de 38,5 % à 12,8 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les 2 groupes sur ce critère : 2,7 % (IC 95 % = [0,9 ; 4,5]) était significative (Méthode des moindres carrés).
- Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par la nécessité soit d'une corticothérapie orale, soit d'une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit d'une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montélukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone, le *odds-ratio* marquant une différence significative entre les 2 groupes : valeur = 1,38 ; (IC 95 % = [1,04 ; 1,84]).
- Le pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes systémiques durant l'étude (pour la majorité par voie orale) était de 17,8 % dans le groupe montélukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence entre les deux groupes était significative : 7,3 % (IC 95 % = [2,9 ; 11,7]) (Méthode des moindres carrés).

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 montélukast et de 32,40 % sous 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 de 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'acide acétylsalicylique recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou par voie orale, le traitement par montélukast 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 β -mimétiques, -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 trois heures (T_{max}) après l'administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la C_{max} ne sont pas modifiées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles le comprimé pelliculé à 10 mg a été administré sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

Avec les comprimés à croquer à 5 mg, la C_{max} a été observée deux heures après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard.

Après administration à jeun d'un comprimé à croquer à 4 mg chez des enfants de 2 à 5 ans, la C_{max} a été observée deux heures après administration. La moyenne des C_{max} est de 66 % supérieure à celle retrouvée chez les adultes après administration d'un comprimé à 10 mg alors que la moyenne des C_{min} est inférieure.

Distribution

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

Biotransformation

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

Le cytochrome P450 2C8 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du montélukast. De plus, les 3A4 et 2C9 peuvent jouer un rôle mineur bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, n'ait pas mis en évidence de modification des variables pharmacocinétiques chez les volontaires sains ayant reçu 10 mg de montélukast par jour. D'après des résultats obtenus in vitro 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.

Elimination

La clairance plasmatique moyenne du montélukast est de 45 mL/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montélukast 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 montélukast, ceci indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.

Groupes de patients spéciaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas eu d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montélukast 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 du montélukast n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

L'administration de doses élevées de montélukast (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. Les signes de toxicité chez l'animal ont été 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 supérieure à 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 les études menées chez l'animal, le montélukast 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 rates à la dose de 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 le rat. Chez l'animal, le montélukast 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 montélukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15000 mg/m² et 30000 mg/m² chez les souris et chez les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Oxyde de fer jaune (E172)
Croscarmellose sodique
Poudre arôme cerise (maltodextrine, amidon modifié)
Aspartame (E951)
Stéarate de magnésium (E572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer :

Conditionné sous plaquette OPA-Al-PVC/Al. Présentations : 20, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer :

Conditionné sous plaquette OPA-Al-PVC/Al. Présentations : 20, 28, 30, 50 et 98 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8 – 1090 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Montelukast AB 4 mg comprimés à croquer : BE349973

Montelukast AB 5 mg comprimés à croquer : BE349982

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

Date de première autorisation : 29/08/2011

Date de renouvellement de l'autorisation : 14/07/2014 (CRD)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2023.

Date d'approbation : 03/2024.