

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Montelukast AB 10 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10,4 mg de montélukast sodique, équivalant à 10 mg de montélukast.

#### Excipients avec effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de Montelukast AB 10 mg contient 89,3 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune, rond, biconvexe, comportant sur une face l'inscription R15 en relief.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Montelukast AB 10 mg comprimés pelliculés sont indiqués chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans.

Le Montelukast AB est indiqué dans le traitement de l'asthme, en tant que traitement additionnel chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés et pour lesquels les  $\beta$ -agonistes d'action brève 'à la demande' fournissent un contrôle clinique insuffisant de l'asthme.

Chez les patients asthmatiques pour lesquels il est indiqué dans le traitement de l'asthme, le Montelukast AB peut également soulager les symptômes de la rhinite allergique saisonnière.

Le Montelukast AB est également indiqué dans la prophylaxie de l'asthme dont la composante prédominante est la bronchoconstriction induite par l'exercice.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie recommandée pour les adultes et les adolescents âgés de 15 ans et plus atteints d'asthme, ou asthmatiques et présentant une rhinite allergique saisonnière concomitante, est d'un comprimé à 10 mg par jour, le soir.

##### Recommandations générales

L'effet thérapeutique du montélukast sur les paramètres de contrôle de l'asthme intervient dans les 24 heures. Le montélukast peut accompagner ou non la prise d'aliments. Il doit être conseillé aux patients de continuer à prendre le montélukast même si leur asthme semble contrôlé, tout comme durant les périodes d'aggravation de l'asthme.

Le montélukast ne doit pas être administré de manière concomitante à d'autres produits contenant la même substance active, le montélukast.

#### Groupes de patients spéciaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe aucune donnée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même quel que soit le sexe des patients.

#### *Thérapie à base de montélukast en relation aux autres traitements de l'asthme.*

Le montélukast peut être ajouté au régime thérapeutique existant du patient.

#### *Corticoïdes administrés par voie inhalée*

Corticoïdes inhalés : Le montélukast peut être employé en tant que traitement additionnel chez les patients pour lesquels les corticoïdes inhalés plus  $\beta$ -agonistes d'action brève 'à la demande' fournissent un contrôle clinique insuffisant. Le montélukast ne doit pas brutalement remplacer les corticoïdes inhalés (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Montelukast AB 10 mg comprimés pelliculés ne doivent pas être utilisés chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans. La sécurité et l'efficacité de Montelukast 10 mg comprimés pelliculés chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans n'ont pas été établies.

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

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

Montelukast AB ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 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**

Les patients devront être avisés de ne jamais employer le montélukast par voie orale pour le traitement des crises d'asthme aiguës et de conserver à disposition leur médicament de secours approprié habituellement prévu à cet effet. En cas de survenue d'une crise aiguë, un  $\beta$ -agoniste inhalé d'action brève doit être employé. Les patients devront demander conseil à leur médecin dès que possible s'ils ont besoin de plus d'inhalations de  $\beta$ -agonistes d'action brève que d'ordinaire.

Le montélukast ne doit pas brusquement remplacer les corticoïdes inhalés ou par voie orale.

Il n'existe aucune donnée démontrant que les corticoïdes par voie orale puissent être réduits quand le montélukast est administré de manière concomitante.

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 parfois été associés à la réduction ou à l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien qu'il n'ait pas été établie 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 montélukast ne change en rien la nécessité pour les patients présentant un asthme sensible à l'acide acétylsalicylique d'éviter la prise l'acide acétylsalicylique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**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 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 événements neuropsychiatriques et indiquez leur d'avertir leur médecin si ces changements de comportement apparaissent.**

#### Excipient

Chaque comprimé pelliculé de Montelukast 10 mg contient 89,3 mg de lactose monohydraté.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'insuffisance en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne devront pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, 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 (ethinylestradiol/norethindrone 35/1), terfenadine, digoxine et warfarine.

L'aire sous la courbe (AUC) de concentration plasmatique du montélukast a été réduite d'environ 40 % chez les sujets avec administration conjointe de phénobarbital. Le montélukast étant métabolisé par le CYP 3A4, 2C8 et 2C9, la prudence est recommandée, notamment chez les enfants, lorsque le montélukast est administré conjointement aux inducteurs du CYP 3A4, 2C8 et 2C9 tels que phénytoïne, phénobarbital et rifampicine.

Les études *in vitro* ont montré que le montélukast est un puissant inhibiteur du CYP 2C8. Toutefois, les données issues d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse portant sur le montélukast et la rosiglitazone (un substrat de sonde représentatif des médicaments principalement métabolisés par le CYP 2C8) ont montré que le montélukast n'inhibe pas le CYP 2C8 *in vivo*. Par conséquent, il est peu probable que le montélukast altère significativement le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme (ex. : 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 non significative de l'exposition systémique du montelukast.

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

##### Grossesse

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

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. Le Montelukast AB peut être employé durant la grossesse uniquement s'il est considéré comme manifestement essentiel.

#### Allaitement

Les 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. Le Montelukast AB peut être employé au cours de l'allaitement uniquement s'il est considéré comme manifestement essentiel.

#### **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 évalué dans le cadre d'études cliniques comme suit :

- Comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4.000 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus.
- Comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 400 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus et présentant une rhinite allergique saisonnière.
- Comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1.750 patients pédiatriques asthmatiques âgés de 6 à 14 ans.

Les réactions indésirables suivantes liées au médicament ont été fréquemment rapportées ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) dans le cadre d'études cliniques chez les patients asthmatiques traités par le montélukast, avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant un placebo :

Classe de systèmes d'organes	Patients adultes et adolescents de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n=795)	Patients pédiatriques 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines ; n=201) (deux études de 56 semaines ; n=615)
Affections du système nerveux	céphalée	céphalée
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale	

Dans le cadre d'un traitement prolongé en essais cliniques chez un nombre limité de patients jusqu'à 2 ans chez l'adulte et jusqu'à 12 mois chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans, le profil de tolérance n'a pas changé.

#### 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 terminologie des effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques appropriés.

Classe de système d'organes	Terminologie des effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Infections et infestations	infection des voies aériennes supérieures <sup>†</sup>	Très fréquent
Affections hématologiques et du	augmentation du risque de saignement	Rare

système lymphatique		
Affection du système immunitaire	réaction d'hypersensibilité y compris anaphylaxie	Peu fréquent
	infiltration éosinophilique du foie	Très rare
Affections psychiatriques	rêves anormaux (y compris cauchemars), insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation (y compris comportement agressif ou hostile), dépression, hyperactivité psychomotrice (y compris irritabilité, agitation, tremblement <sup>§</sup> )	Peu fréquent
	trouble de l'attention, trouble de la mémoire, tic	Rare
	hallucinations, désorientation, idées suicidaires et tentatives de suicides, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare
Affections du système nerveux	étourdissements, paresthésie/hypoesthésie, somnolence, convulsions	Peu fréquent
Affections cardiaques	palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	épistaxis	Peu fréquent
	syndrome de Churg-Strauss (SCS) (voir rubrique 4.4)	Très rare
	éosinophilie pulmonaire	Très rare
Affections gastro-intestinales	diarrhée <sup>†</sup> , nausée <sup>‡</sup> , vomissements <sup>‡</sup>	Fréquent
	sécheresse de la bouche, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépato-biliaires	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 <sup>‡</sup>	Fréquent
	ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	angio-œdème	Rare
	érythème 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	énurésie chez l'enfant	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	pyrexie <sup>‡</sup>	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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

† Cet effet indésirable, rapporté comme très fréquent chez les patients ayant reçu du montélukast, 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 montélukast, 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](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

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

## 4.9 Surdosage

Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montélukast 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 montélukast. 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 montélukast incluant : douleurs abdominales, somnolence, soif, céphalée, vomissement et hyperactivité psychomotrice.

### Traitement d'un surdosage

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe 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 (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 importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT). Le récepteur CysLT type-1 (CysLT<sub>1</sub>) est présent dans les voies aériennes respiratoires de l'homme (dont les cellules des muscles lisses et les macrophages) et dans d'autres cellules pro-inflammatoires (dont les éosinophiles et certaines cellules souches myéloïdes). Les CysLT ont été corrélés à la pathophysiologie 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 une exposition allergénique aussi bien à la phase précoce qu'en phase tardive et sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. Lors des tests de provocation intranasale par les CysLT, une augmentation de la résistance des voies aériennes nasales et des symptômes d'obstruction nasale a été observée.

### Effets pharmacodynamiques

Le montélukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT<sub>1</sub> avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montélukast 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 du montélukast. L'ajout d'un β-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par le montélukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de 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 dans les voies

aériennes respiratoires (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 les 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 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  $\beta$ -agonistes (- 26,1 % contre - 4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme rapportés par les patients a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montélukast s'ajoute à celui des corticoïdes inhalés (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montélukast contre béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de  $\beta$ -agonistes : -8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 microgrammes 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montélukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien que, 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 montélukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de  $\beta$ -agonistes : - 28,28 % contre - 43,89 %). Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par le montélukast, 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 valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par le montélukast ont obtenu la même réponse).

Une étude clinique a été menée afin d'évaluer le montélukast dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière, chez des patients adultes et adolescents asthmatiques âgés de 15 ans ou plus présentant une rhinite allergique saisonnière. Cette étude a montré une amélioration statistiquement significative du score symptomatique journalier de rhinite dans le groupe de patients traités par comprimés de montélukast 10 mg administrés une fois par jour, par rapport au placebo. Le score symptomatique journalier de rhinite est la moyenne du score symptomatique nasal diurne (moyenne des scores de congestion nasale, de rhinorrhée, d'éternuement, de démangeaison nasale) et du score symptomatique nocturne (moyenne des scores de congestion nasale au réveil, de difficultés d'endormissement et de réveil nocturne). L'évaluation globale de la rhinite allergique par le patient et par le médecin a été significativement améliorée par rapport au placebo. Cette étude n'avait pas pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité sur l'asthme.

#### Population pédiatrique

Dans une étude de 8 semaines menée chez des patients pédiatriques 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/min contre 17,8 l/min par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de  $\beta$ -agonistes 'à la demande' (-11,7 % contre +8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.

Une réduction significative de la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE) 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 le montélukast contre 32,40 % dans le groupe placebo ; temps de retour à une valeur du 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 BIE a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les patients pédiatriques (baisse 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 les prises.

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'acide acétylsalicylique recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou per os, le traitement par le 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  $\beta$ -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 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 tolérance 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 le comprimé à croquer à 5 mg, la  $C_{max}$  a été observée 2 heures après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard.

### Distribution

La liaison du montélukast aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen du montélukast est de 8 à 11 litres. Des études menées chez le rat 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 h 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 montelukast. De plus, les CYP 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 montelukast par jour. D'après des résultats obtenus in vitro sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du 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 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 ont été retrouvés dans les fèces recueillies 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 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 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. 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 à des doses correspondant à une exposition systémique supérieure à 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus à partir de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique supérieure à 232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques plus de 24 fois supérieures à 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 exposées à 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique plus de 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 plus de 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. 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 15 000 mg/m<sup>2</sup> et 30 000 mg/m<sup>2</sup> chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un patient 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, pour des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).

Le montélukast s'est révélé n'être ni mutagène lors des tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, ni tumorigène lors des études menées chez les rongeurs.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium (E572)

*Pelliculage du comprimé :*

*Opadry jaune 20B32427 composé de :*  
Hypromellose  
Hydroxypropylcellulose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 400  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **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**

Conditionné sous plaquette OPA-Al-PVC/Al.  
Présentations : 20, 28, 30, 50, 98, 100 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 MARCHE**

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

### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE354374

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

Date de première autorisation de l'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 du texte : 12/2023  
Date d'approbation du texte : 03/2024