

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Montelukast EG 5 mg comprimés à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé à croquer contient du montélukast sodique en une quantité équivalant à 5 mg de montélukast.

Excipient à effet connu:

Ce médicament contient 1,5 mg d'aspartam (E951) par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Comprimés roses, ronds et biconvexes (approximativement 4 x 10 mm). Les comprimés portent les inscriptions « M9UT » et « 5 » gravées sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés à croquer de Montelukast EG 5 mg sont indiqués en traitement d'appoint chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-agonistes à courte durée d'action administrés à la demande n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Les comprimés à croquer de Montelukast EG 5 mg peuvent également être un traitement alternatif 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).

Les comprimés à croquer de Montelukast EG 5 mg sont également indiqués en traitement préventif de l'asthme dont le facteur principal consiste en une bronchoconstriction induite par l'effort.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'enfant de 6 à 14 ans, la posologie recommandée est de 1 comprimé à croquer de 5 mg par jour le soir. A propos de la prise du médicament avec de la nourriture, Montelukast EG doit être pris une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire. Un ajustement posologique dans cette tranche d'âge n'est pas nécessaire.

Recommandations générales

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients 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.

Le montélukast utilisé comme un traitement alternatif à la corticothérapie par voie inhalée à faibles doses dans l'asthme persistant léger

Le montélukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montélukast comme alternative thérapeutique aux corticoïdes inhalés à faibles doses pour les enfants présentant un asthme persistant léger ne doit être envisagée que pour les patients 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 d'asthme 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 (en général, dans le mois qui suit), le contrôle de l'asthme est jugé insuffisant, 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.

Traitement par montélukast par rapport aux autres traitements de l'asthme

Lorsque le montélukast est utilisé en traitement additif aux corticoïdes inhalés, il ne pourra pas être substitué brutalement aux corticoïdes inhalés (voir rubrique 4.4).

Les comprimés pelliculés de Montelukast EG 10 mg sont disponibles pour l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans.

Population pédiatrique

Montelukast EG 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 EG 5 mg comprimés à croquer chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, des comprimés à croquer à 4 mg sont disponibles.

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 de ne jamais utiliser le montélukast par voie orale pour traiter une crise d'asthme aiguë, et qu'à cette fin, ils doivent toujours avoir à disposition le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas d'une crise aiguë, un bêta-agoniste à courte durée d'action par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront demander l'avis de leur médecin le plus rapidement possible, si les besoins en bêta-agonistes à courte durée d'action sont plus élevés que d'habitude.

Le montélukast ne doit pas se substituer brutalement aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.

Il n'existe pas de données permettant de démontrer qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale lorsqu'un traitement simultané par montélukast est instauré.

Rarement, 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 cliniques de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss, une affection qui est souvent traitée 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 établi de lien de causalité avec les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, les médecins doivent rester vigilants pour l'apparition d'une éosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Les patients développant de tels symptômes doivent être réévalué tout comme leurs traitements.

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

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

Les comprimés à croquer de Montelukast EG 5 mg contiennent de l'aspartame, source de phénylalanine. Les patients atteints de phénylcétonurie doivent tenir compte du fait que chaque comprimé à croquer de Montelukast EG 5 mg contient de la phénylalanine en une quantité équivalant à 0,842 mg de phénylalanine par dose.

Excipients

Ce médicament contient 1,5 mg d'aspartam par comprimé. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est 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 chronique de l'asthme. Les études d'interactions médicamenteuses réalisées aux doses habituelles cliniques de montélukast n'ont pas mis en évidence d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terfénaire, digoxine et warfarine.

L'administration simultanée 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 CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montélukast et rosiglitazone (substrat de référence des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8) ont démontré que le montélukast n'a aucun effet inhibiteur sur le CYP2C8 *in vivo*. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le montélukast altère de manière significative le métabolisme des médicaments métabolisés par cet enzyme (par exemple: paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

Des études *in vitro* ont révélé que le montélukast est un substrat du CYP 2C8, et dans une moindre mesure, des CYP 2C9 et 3A4. Au cours d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse réalisée avec le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté de 4,4 fois l'exposition systémique au montélukast. Aucun ajustement de la posologie du montélukast n'est normalement nécessaire en cas d'administration concomitante avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient du risque d'augmentation des effets indésirables.

Sur base des données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative avec les inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (p. ex. triméthoprime). L'administration concomitante de montélukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, n'a induit aucune augmentation significative de l'exposition systémique au montélukast.

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

Le montélukast ne sera utilisé durant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

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.

Le montélukast 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 EG n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude d'un patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant des patients ont rapporté de la somnolence ou des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

Le montélukast a été évalué au cours d'essais cliniques comme suit :

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

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

Classe de système corporelle	Patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines: n=795)	Population pédiatrique âgée de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines: n=201) (deux études de 56 semaines: n=615)
Affections du système nerveux	céphalées	céphalées
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale	

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez un nombre limité de 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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Classe de système 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 aux saignements	Rare
	thrombocytopénie	Très rare
Affections du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie	Peu fréquent
	infiltration éosinophile du foie	Très rare
Affections psychiatriques	rêves étranges, notamment 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, pensées et comportements suicidaires (suicidalité), symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare
Affections du système nerveux	étourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions	Peu fréquent
Affections cardiaques	palpitations	rare
Affections respiratoires, thoraciques et	épistaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (CSS) (voir rubrique 4.4)	Très rare

médiastinales	eosinophilie pulmonaire	Très rare
Affections gastro-intestinales	diarrhées [‡] , nausées [‡] , vomissements [‡]	Fréquent
	sécheresse buccale, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	élévation du taux des transaminases sériques (ALT, AST)	Fréquent
	hépatite (notamment cholestatique, hépatocellulaire et mixte)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption cutanée [‡]	Fréquent
	ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	angioœdème	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	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 signalée dans la base de données 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, signalé comme très fréquent chez les patients traités par montélukast, a également été qualifié de très fréquent chez les patients traités par placebo dans les essais cliniques. ‡ Cet effet indésirable, signalé comme fréquent chez les patients traités par montélukast, a également été qualifié de fréquent chez les patients traités par 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:

Belgique

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

Luxembourg

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.

4.9 Surdosage

Lors d'études relatives à l'asthme persistant, le montélukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, lors d'études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans effets indésirables importants au niveau clinique.

Symptômes d'un surdosage

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques avec le montélukast. Ces cas comprenaient des adultes et des enfants ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (approximativement 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. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans la majorité des surdosages décrits. Les effets les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité du montélukast et comprenaient des douleurs abdominales, de la somnolence, de la soif, des maux de tête, des vomissements et une hyperactivité psychomotrice.

Traitement d'un surdosage

Aucune donnée spécifique sur le traitement d'un surdosage par montélukast n'est disponible.

Aucune donnée permettant de savoir si le montélukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagoniste des récepteurs des 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-asthmiques 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 montélukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT₁ avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montélukast inhibe la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD₄ dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale. L'ajout d'un bêta-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, l'administration de montélukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les patients pédiatriques. Dans une autre étude, le traitement par montélukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles dans les voies respiratoires (mesuré dans l'expectoration) et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité cliniques

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 de la consommation totale de bêta-agonistes (-26,1 % contre -4,6 % par rapport aux valeurs initiales).

L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montélukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montélukast contre béclométasone, concernant respectivement : le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêta-agonistes à la demande : -8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 µg 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 qu'après 12 semaines un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta-agonistes : -28,28 % contre -43,89 %). Cependant, comparé à la béclométasone, 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 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 montélukast ont obtenu la même réponse).

Dans une étude de 8 semaines menée chez une population pédiatrique âgée 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 bêta-agonistes 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 (5 mg/jour) à celle de la fluticasone inhalée sur le contrôle de l'asthme chez une population pédiatrique de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger. Sur le critère principal de l'étude, le pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement 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 en augmentation moyenne du pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement de secours, retrouvée entre les deux groupes de (-2,8 % avec IC 95 % de -4,7 à -0,9) était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique prédéfinies. Le montélukast et la fluticasone ont 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, a été de -0,02 L avec IC 95 % de -0,06 à 0,02. 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 était significative : -2,2 % par rapport aux valeurs initiales, avec IC 95 % de -3,6 à -0,7 (méthode des moindres carrés).

Le pourcentage de jours avec utilisation de bêta-agonistes 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 en moyennes pour le pourcentage de jours avec utilisation de bêta-agonistes, retrouvée entre les 2 groupes sur ce critère : 2,7 avec IC 95 % de 0,9 à 4,5 était significative (méthode des moindres carrés).

Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par une période d'aggravation de l'asthme nécessitant soit une corticothérapie orale, soit une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit une hospitalisation) a été de 32,2 dans le groupe montélukast et de 25,6 dans le groupe fluticasone, l'odd-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) a été 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 %, avec IC 95 % de 2,9 ; 11,7 (méthode des moindres carrés).

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

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou per os, 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 bêta-agoniste, -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 sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montélukast ont été administrés 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.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen est de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats ont montré un faible passage du montélukast radiomarké à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations des produits radiomarkés 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.

L'isoenzyme 2C8 du cytochrome P450 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du montélukast. Les CYP 3A4 et 2C9 peuvent également y contribuer dans une moindre mesure, même si l'on a observé que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du montélukast chez des sujets 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 radiomarké, 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.

Caractéristiques chez les patients

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 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. Des signes de toxicité chez l'animal étaient l'augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, les selles molles et les perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique > 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique >232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le 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 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 par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique clinique 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 5.000 mg/kg (correspondant respectivement à 15.000 mg/m² et 30.000 mg/m² chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25.000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique humaine (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, pour des doses supérieures 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

Cellulose microcristalline
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Arôme cerise
Aspartame (E951)
Oxyde de fer rouge (E172)
Stéarate de magnésium (E572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés dans des plaquettes en OPA/Al/PVC/Al, dans une boîte.

Présentations :

Plaquettes de 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE338992

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

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

Résumé des caractéristiques du produit

Date d'approbation du texte : 02/2025.