

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Montelukast Teva 5 mg comprimés à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé à croquer contient 0,5 mg d'aspartame (E951).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Comprimé à croquer 5 mg : Comprimé carré rose marbré, avec « 93 » imprimé en creux sur une face et « 7425 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Montélukast est indiqué en traitement additif chez les patients de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques d'action rapide administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Montélukast peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faible dose 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).

Montélukast est également indiqué en traitement préventif de l'asthme, dont la principale composante est la bronchoconstriction induite par l'effort.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament doit être administré à l'enfant sous la surveillance d'un adulte.

Chez l'enfant de 6 à 14 ans, la posologie recommandée est de 1 comprimé à croquer de 5 mg par jour en une prise le soir. Montélukast doit être pris une heure avant ou deux heures après un repas. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire dans ce groupe d'âge.

Recommandations générales :

L'effet thérapeutique du montélukast sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients doivent être incités à poursuivre le traitement par montélukast, même si l'asthme est stabilisé, ainsi que pendant les périodes d'exacerbation des symptômes.

Montélukast utilisé comme une alternative 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 ne doit être envisagée que chez les enfants présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas d'antécédents récents de crises d'asthme sévères nécessitant une corticothérapie orale et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie 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.

Administration de Montelukast Teva avec d'autres traitements de l'asthme :

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

Population pédiatrique

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

Des comprimés pelliculés à 10 mg sont disponibles pour l'adulte à partir de 15 ans.

Des comprimés à croquer à 4 mg sont disponibles comme alternative pour les patients pédiatriques de 2 à 5 ans.

Des granulés de 4 mg sont disponibles pour les patients pédiatriques, qui ont de la difficulté pour avaler les comprimés à croquer.

Populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou 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.

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

Les patients doivent être avertis que le montélukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition le traitement habituel de secours approprié. En cas de crise aiguë, un bêta-2-mimétique inhalé d'action rapide doit être utilisé. Les patients doivent consulter leur médecin le plus rapidement possible si leurs besoins en bêta-2-mimétiques d'action rapide par voie inhalée venaient à augmenter.

Le montélukast ne doit être pas brusquement se substituer à la corticothérapie par voie inhalée ou orale.

Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale en cas d'administration concomitante de montélukast.

Dans de rares cas, les patients recevant des médicaments anti-asthmatiques, dont le montélukast, peuvent présenter 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 observés lors de la réduction ou de 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, d'une éruption de type vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, de complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Les patients qui développent ces symptômes doivent être réexaminés et le traitement doit être réévalué.

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

Population pédiatrique

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

Le diagnostic de l'asthme persistant chez les très jeunes enfants (6 mois - 2 ans) doit être établi par un pédiatre ou un pneumologue.

Excipient(s)

Aspartam

L'aspartam 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 sujets atteints de phénylcétonurie (PCU).

Sodium

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

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

Le montélukast peut être administré avec les autres traitements utilisés habituellement en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Dans les études d'interactions, le montélukast administré à la posologie recommandée n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthynylestradiol/noréthindrone 35/1), terfénaire, digoxine et warfarine.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) du montélukast est diminuée d'environ 40 % en cas d'administration concomitante de phénobarbital. Le montélukast étant métabolisé par le CYP3A4, 2C8, et 2C9, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4, 2C8, et 2C9, comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Les études *in vitro* ont montré que le montélukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP2C8. Néanmoins, les données d'une étude clinique d'interactions entre le montélukast et la rosiglitazone (substrat de référence représentatif des médicaments métabolisés essentiellement par le CYP2C8) ont montré que le montélukast n'inhibe pas le CYP2C8 *in vivo*. Par conséquent, il est donc peu probable que le montélukast modifie le métabolisme 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 de la posologie 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. 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.

Montelukast Teva ne sera utilisé au cours de la grossesse que si clairement 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 Teva ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si clairement nécessaire.

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

Le montélukast n'a aucun effet ou 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 chez des patients atteints d'un asthme persistant au cours **d'essais cliniques** comme suit :

- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4 000 patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus,
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1 750 enfants âgés de 6 à 14 ans,
- en comprimés à croquer à 4 mg chez 851 enfants âgés de 2 à 5 ans, et
- en granulés à 4 mg chez 175 enfants âgés de 6 mois à 2 ans.

Le montélukast a été évalué de la manière suivante, au cours d'une **étude clinique** réalisée chez des patients ayant un asthme intermittent :

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

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

Classes de systèmes d'organes	Adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (2 études de 12 semaines ; n = 795)	Enfants âgés de 6 à 14 ans (1 étude de 8 semaines ; n = 201) (2 études de 56 semaines ; n = 615)	Enfants âgés de 2 à 5 ans (1 étude de 12 semaines ; n = 461) (2 études de 48 semaines ; n = 278)	Patients pédiatriques de 6 mois à 2 ans (une étude de 6 semaines ; n=175)
Affections du système nerveux	Céphalées	Céphalées		Hyperkinésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Asthme
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales		Douleurs abdominales	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Dermatite eczémateuse, éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			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 les adultes et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans.

Au total, 502 patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans ont été traités par montélukest pendant au moins 3 mois, 338 pendant 6 mois ou plus et 534 patients pendant 12 mois ou plus. Chez ces patients aussi, le profil de sécurité est resté le même au cours du traitement de longue durée.

Le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les patients pédiatriques de 6 mois à 2 ans ayant reçu un traitement jusqu'à 3 mois.

Liste tabulée 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 la base des essais cliniques appropriés.

La catégorie de fréquence est définie comme suite: 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 ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	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 hépatique par des éosinophiles	Très rare
Affections psychiatriques	Rêves anormaux incluant des cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant un comportement agressif ou une hostilité, dépression, hyperactivité psychomotrice (y compris irritabilité, nervosité, tremblements [§])	Peu fréquent
	Troubles de l'attention, pertes de mémoire, tic	Rare
	Hallucinations, désorientation, pensées suicidaires ou comportement suicidaire (incidents de type suicidaire), symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare
Affections du système nerveux	Étourdissements, somnolence, paresthésies/hypoesthésie, convulsions	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (SCS) (voir rubrique 4.4), éosinophilie pulmonaire	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ‡, nausées ‡, vomissements ‡	Fréquent
	Sécheresse buccale, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévation des taux sériques de transaminases (ALT, AST)	Fréquent
	Hépatite (incluant une atteinte hépatique de type cholestatique, hépatocellulaire et mixte)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ‡	Fréquent
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent

	Angio-œdème	Rare
	Érythème noueux, érythème polymorphe	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies incluant des 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
<p>† Cet effet indésirable, rapporté comme étant « très fréquent » chez les patients sous montélukast, a également été rapporté comme étant « très fréquent » chez les patients ayant reçu le placebo au cours des études cliniques.</p> <p>‡ Cet effet indésirable, rapporté comme étant « fréquent » chez les patients sous montélukast, a également été rapporté comme étant « fréquent » chez les patients ayant reçu le placebo au cours des études cliniques.</p> <p>§ Catégorie de fréquence : Rare</p>		

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Dans des études sur l'asthme chronique, le montélukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg par jour pendant une semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés en pharmacovigilance et au cours des études cliniques réalisées avec le montélukast. Ces cas concernaient des adultes et des enfants ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1 000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les observations cliniques et biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et chez les enfants. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas de surdosage.

Symptômes d'un surdosage

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montélukast, incluant douleurs abdominales, somnolence, soif, céphalées, 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 montélukast. On ne sait pas si montélukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes ; Code ATC : R03DC03

Mécanisme d'action

Les cystéinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont des éicosanoïdes, exerçant un puissant effet inflammatoire, libérés par différents types de cellules, 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 des effets incluant bronchoconstriction, sécrétion de mucus, perméabilité vasculaire et recrutement des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques

Le montélukast est actif par voie orale et il se lie sélectivement au récepteur CysLT₁ avec une grande affinité. Dans les essais cliniques, 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. L'ajout d'un bêta-2-mimétique a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par le montélukast a inhibé à la fois la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, le 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 le montélukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles dans les voies respiratoires (mesuré dans l'expectoration). Chez les adultes et les enfants de 2 à 14 ans, le montélukast, comparativement au placebo, a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle de l'asthme.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études menées chez des adultes, comparativement au placebo, montélukast 10 mg administré en une prise par jour a montré des améliorations significatives du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) matinal (10,4 % *versus* 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal (24,5 l/mn *versus* 3,3 l/mn par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative de la consommation totale de bêta-2-mimétiques (-26,1 % *versus* -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 (pourcentage de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométhasone inhalée et montélukast *versus* béclométhasone, pour respectivement : VEMS, 5,43 % *versus* 1,04 % ; consommation de bêta-mimétiques : -8,70 % *versus* 2,64 %). Comparativement à la béclométhasone inhalée (200 µg deux fois par jour administrés à l'aide d'une chambre d'inhalation), le 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 *versus* béclométhasone, respectivement pour : VEMS, 7,49 % *versus* 13,3 % ; consommation de bêta-mimétiques : -28,28 % *versus* -43,89 %).

Cependant, comparativement à la béclométhasone, chez un pourcentage élevé de patients traités par montélukast, une réponse clinique comparable a été obtenue (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 8 semaines, comparativement au placebo, menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, montélukast 5 mg administré en une prise par jour, a amélioré significativement la fonction respiratoire (VEMS 8,71 % *versus* 4,16 % par rapport aux valeurs initiales; DEP matinal 27,9 l/mn *versus* 17,8 l/mn par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » (-11,7 % *versus* +8,2 % par rapport aux valeurs initiales).

Dans une étude de 12 mois comparant l'efficacité du montélukast à celle de la fluticasone inhalée sur le contrôle de l'asthme, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger, le montélukast n'a pas été inférieur à la fluticasone concernant l'augmentation du pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement de secours. En moyenne sur la période de traitement de 12 mois, le pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement 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 (moyenne des moindres carrés) du pourcentage de jours sans traitement de secours a été de -2,8 (IC à 95 %, -4,7 à -0,9). Le montélukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis pour évaluer le contrôle de l'asthme selon sur la période de traitement de 12 mois :

- Le 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 retrouvée entre les deux groupes (moyenne des moindres carrés) concernant l'augmentation du VEMS a été de -0,02 l (IC à 95 % : -0,06 à 0,02). L'augmentation moyenne du VEMS par rapport à la valeur initiale, exprimée en pourcentage des valeurs théoriques du VEMS, a été de 0,6 % dans le groupe montélukast et de 2,7 % dans le groupe fluticasone. La différence (moyenne des moindres carrés) par rapport à la valeur initiale, exprimée en pourcentage des valeurs théoriques du VEMS, a été de -2,2 % (IC à 95 % : -3,6 à -0,7).
- Le pourcentage de jours avec consommation de bêta-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 deux groupes (moyenne des moindres carrés) pour le pourcentage de jours avec consommation de bêta-2-mimétiques a été de 2,7 (IC à 95 % : 0,9 à 4,5).
- Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie comme une période d'exacerbation de l'asthme ayant nécessité une corticothérapie orale, une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgences, ou d'une hospitalisation) était de 32,2% dans le groupe montélukast et de 25,6% dans le groupe fluticasone ; odd-ratio (IC à 95 %) = 1,38 (1,04 à 1,84).
- Le pourcentage de patients ayant eu recours à une corticothérapie systémique (essentiellement orale) pendant l'étude était de 17,8 % dans le groupe montélukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes (moyenne des moindres carrés) était de 7,3% (IC à 95 % : 2,9 à 11,7).

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 % pour 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 *versus* 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. La réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été démontrée dans une étude à court terme menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans (baisse maximale du VEMS : 18,27 % *versus* 26,11 % ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes *versus* 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou par voie orale, le traitement par montélukast a entraîné une amélioration significative du contrôle de l'asthme par rapport au placebo (VEMS: 8,55 % *versus* -1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêta-mimétiques : -27,78 % *versus* 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.

Pour le comprimé à croquer à 5 mg, la C_{max} est atteinte deux heures après l'administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard.

Après l'administration à jeun du comprimé à croquer de 4 mg chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans, la C_{max} est atteinte dans les 2 heures suivant l'administration. La C_{max} moyenne est 66 % supérieure à celle mesurée chez des adultes recevant un comprimé de 10 mg, tandis que la 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 du produit radiomarqué mesurées 24 heures après l'administration ont été faibles dans tous les autres tissus.

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 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 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/mn 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.

Caractéristiques chez les patients à risque

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'a pas été mené 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 atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée de pharmacocinétique du montélukast n'est disponible chez les patients atteints d'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 : ALAT, glucose, phosphore et triglycérides. Les signes de toxicité chez l'animal ont été augmentation de la sécrétion salivaire, symptômes gastro-intestinaux, selles molles et 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 supérieure à 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 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. Aucune anomalie n'a été observée chez le rat. Chez l'animal, le montélukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Aucune mortalité n'a été observée chez les souris et les rats après 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 chez les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'adulte (sur la base d'un patient adulte pesant 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*, ni carcinogène dans les études menées chez les rongeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (E421),
laurylsulfate de sodium,
hydroxypropylcellulose,
oxyde de fer rouge (E172),
arôme cerise PHS-143671: maltrodextrines (maïs) et amidon modifié E1450 (maïs cireux),
aspartame (E951),
carboxyméthylamidon sodique (type A),
stéarate de magnésium.

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.
Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en aluminium/aluminium :
Boîtes de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimés et emballages calendriers de 7, 14, 28, 56 et 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Teva GmbH

Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

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

BE328964

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

Date de première autorisation de l'autorisation: 26/11/2008

Date de renouvellement de l'autorisation: 30/03/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP: 02/2026.

Date de dernière approbation du RCP: 02/2026.