ANSM - Mis à jour le : 01/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONTELUKAST TEVA 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10,40 mg de montélukast sodique équivalent à 10 mg de montélukast.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 122,2 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond de couleur beige, avec « 93 » imprimé en creux sur une face et « 7426 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le montélukast est indiqué en traitement additif chez les patients âgés de 15 ans et plus 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. Pour ces mêmes patients chez qui le montélukast est indiqué pour l'asthme, le montélukast peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.

Le montélukast est également indiqué en traitement préventif de l'asthme chez les patients âgés de 15 ans et plus dont la principale composante est la bronchoconstriction induite par l'effort.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus, asthmatiques, avec ou sans rhinite allergique saisonnière associée, la dose recommandée est de 1 comprimé à 10 mg par jour le soir. Le montélukast peut être pris avec ou sans nourriture.

Recommandations générales :

L'effet thérapeutique du montélukast sur les paramètres de contrôle 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.

Le montélukast ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres produits contenant la même substance active, le montélukast.

Administration de montélukast avec d'autres traitements de l'asthme :

Le montélukast peut être ajouté au traitement antiasthmatique en cours.

Corticoïdes inhalés

Le montélukast peut être ajouté au traitement en cours lorsque d'autres traitements, tels que la corticothérapie inhalée et l'utilisation de bêta-2-mimétiques d'action rapide « à la demande » n'apportent pas un contrôle suffisant des symptômes. Lorsque le montélukast est utilisé comme traitement additif aux corticoïdes inhalés, le montélukast ne doit pas se substituer soudainement à la corticothérapie par voie inhalée (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose pour les patients âgés ou les patients avec une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.

Population pédiatrique

L'utilisation de MONTELUKAST TEVA 10 mg, comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 ans en raison de l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi (voir rubrique 5.1).

Pour les patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans, des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles.

Pour les patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans, des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont disponibles.

Pour les patients pédiatriques qui ont des difficultés à prendre un comprimé à croquer, le médicament est disponible sous forme de granulés dosés à 4 mg.

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 doivent être avertis que le montélukast par voie orale ne doit jamais être utilisé pour traiter une crise d'asthme aigüe, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition leur 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 pas se substituer soudainement 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 antiasthmatiques, 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 été parfois observés lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien qu'aucune imputabilité avec un antagonisme aux

récepteurs aux leucotriènes ne peut être affirmée, 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 complications cardiaques et/ou de neuropathie chez leurs patients. Les patients qui développent ces symptômes doivent être réexaminés et leur traitement doit être réévalué.

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

Des évènements neuropsychiatriques, tels que des modifications du comportement, une dépression et des comportements suicidaires, ont été rapportés chez des patients de tous les groupes d'âge prenant du montélukast (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent être graves et persistants 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.

Conseillez aux patients et/ou aux proches aidants d'être attentifs aux évènements neuropsychiatriques et indiquez-leur d'informer leur médecin si ces modifications du comportement apparaissent.

Excipient(s)

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Le montélukast peut être administré avec 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 (éthinylestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, 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 les CYP3A4, 2C8 et 2C9, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante avec des inducteurs des 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).

Les études *in vitro* ont montré que le montélukast est un substrat du CYP2C8 et dans une moindre mesure, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse entre le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté par 4,4 l'exposition systémique au montélukast. Aucun ajustement de la posologie du montélukast n'est nécessaire lors d'une administration concomitante avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP2C8, mais le médecin doit être conscient de l'augmentation possible d'effets indésirables.

Les données *in vitro* indiquent que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec des inhibiteurs moins puissants du CYP2C8 (par exemple le triméthoprime) ne sont pas à prévoir. L'administration concomitante du montélukast avec de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, n'a démontré aucune augmentation significative dans 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 chez des femmes enceintes utilisant le montélukast, n'ont pas établi de risque associé au médicament. Les études disponibles présentent des limites méthodologiques, notamment une petite taille d'échantillon, un recueil rétrospectif des données dans certains cas 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 humain.

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 aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

4.8. Effets indésirables

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

- en comprimés pelliculés dosés à 10 mg chez environ 4 000 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus,
- en comprimés pelliculés dosés à 10 mg chez environ 400 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus présentant une rhinite allergique saisonnière,
- en comprimés à croquer dosés à 5 mg chez environ 1 750 patients pédiatriques asthmatiques âgés de 6 à 14 ans,
- en comprimés à croquer dosés à 4 mg chez 851 patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans, et
- en granulés dosés à 4 mg chez 175 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans.

Le montélukast a été étudié au cours d'une **étude clinique** chez des patients atteints d'asthme intermittent comme suit :

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

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

Classe de systèmes d'organes	Patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n = 795)	Patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines ; n = 201) (deux études de 56 semaines ; n = 615)	Patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines ; n = 461) (une étude de 48 semaines ; n = 278)	Patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans (une étude de 6 semaines ; n = 175)
Affections du système nerveux	céphalées	céphalées		hyperkinésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				asthme
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales		douleurs abdominales	diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				dermatite eczémateuse, éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			soif	

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les quelques patients ayant reçu un traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans pour des adultes et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans.

Au total, 502 patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans ont été traités par montélukast pendant au moins trois mois, 338 pendant 6 mois ou plus, et 534 pendant 12 mois ou plus. Le traitement prolongé n'a pas non plus modifié le profil de sécurité chez ces patients.

Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans n'a pas changé lors d'un traitement allant jusqu'à 3 mois.

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 systèmes d'organes et par effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques correspondants.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures?	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation du risque de saignement	Rare
	Thrombocytopénie	Très rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophile hépatique	Très rare
Affections psychiatriques	Rêves anormaux incluant cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant agressivité ou comportement hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (incluant irritabilité, fébrilité, tremblements§)	Peu fréquent
	Troubles de l’attention, troubles de la mémoire, tic	Rare
	Hallucinations, désorientation, idées suicidaires avec tentatives de suicide, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare
Affections du système nerveux	Etourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Syndrome de Churg-Strauss (SCS) (voir rubrique 4.4), éosinophilie pulmonaire	Très rare	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée[?], nausée[?], vomissements[?]	Fréquent
	Sécheresse de la bouche, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)	Fréquent
	Hépatite (incluant atteinte hépatique cholestatique, hépatocellulaire ou mixte)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée[?]	Fréquent
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Angio-œdème	Rare
	Erythème noueux, érythème polymorphe	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie y compris crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Enurésie chez l'enfant	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie[?]	Fréquent
	Asthénie/ fatigue, malaise, œdème	Peu fréquent

[?] 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-

sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Au cours des études menées dans 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, 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 évènements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montélukast, incluant douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements, et hyperactivité psychomotrice.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le 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 : Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, code ATC : R03DC03.

Mécanisme d'action

Les cystéinyl-leucotriènes (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sont des eicosanoïdes, 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). Les récepteurs cystéinés de type I ($CysLT_1$) sont présents dans les voies aériennes respiratoires de l'Homme (au niveau des cellules du muscle lisse et des macrophages des voies aériennes) et dans d'autres cellules pro-inflammatoires (comme les éosinophiles et certaines cellules souches myéloïdes). Les leucotriènes cystéinés (CysLT) interviennent dans la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique. Dans l'asthme, les effets induits par les leucotriènes comprennent bronchoconstriction, sécrétion de mucus, perméabilité vasculaire et recrutement des éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les leucotriènes cystéinés (CysLT) sont libérés à partir de la muqueuse nasale après une exposition allergénique aussi bien en phase précoce qu'en phase tardive et sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. Lors des tests de provocation intranasale par les leucotriènes cystéinés (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 il se lie sélectivement au récepteur $CysLT_1$ avec une grande affinité. Dans les essais cliniques, le montélukast a inhibé la bronchoconstriction induite

par l'inhalation de LTD_4 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) et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle de l'asthme.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études menées chez des adultes, comparativement au placebo, le 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/min *versus* 3,3 L/min 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 béclométasone inhalée et montélukast *versus* béclométasone, pour respectivement : VEMS, 5,43 % *versus* 1,04 % ; consommation de bêta-2-mimétiques : -8,70 % *versus* 2,64 %). Comparativement à la béclométasone inhalée (200 ?g 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 béclométasone (pourcentage de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast *versus* béclométasone, respectivement pour : VEMS, 7,49 % *versus* 13,3 % ; consommation de bêta-2-mimétiques : -28,8 % *versus* -43,89 %). Cependant, comparativement à la béclométasone, 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 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).

Une étude clinique a été menée pour évaluer le montélukast en 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 montélukast 10 mg en comprimé administré une fois par jour, comparé 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'éternuements et démangeaisons nasales) 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, comparativement au placebo. Cette étude n'avait pas pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité sur l'asthme.

Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montélukast 5 mg administré en une prise par jour, a amélioré la fonction respiratoire (VEMS 8,71 % *versus* 4,16 % par rapport aux valeurs initiales ; DEP matinal 27,9 L/min *versus* 17,8 L/min 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) de façon significative par rapport au placebo.

Une réduction significative de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez des adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % pour le 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 patients pédiatriques 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-2-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.

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 impliquée 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 modifié les variables pharmacocinétiques du montélukast chez les volontaires sains ayant reçu 10 mg de montélukast par jour. Selon les résultats d'études *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.

Élimination

La clairance plasmatique moyenne du montélukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montélukast radiomarqué, 86 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces recueillis sur 5 jours et moins de 0,2 % dans les urines. Ajouté aux estimations de la biodisponibilité orale du montélukast, ceci indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.

Populations particulières

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 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 biochimiques sanguins : ALAT, glucose, phosphore et triglycérides. Les signes de toxicité chez l'animal ont été une augmentation de la sécrétion salivaire, des symptômes gastro-intestinaux, des selles molles et des perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique >17 fois celle observée à la dose utilisée en clinique. 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 utilisée en clinique). Dans les études menées chez l'animal, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques > 24 fois celles observées à la dose utilisée 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 celle observée à la dose utilisée 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 celle observée à la dose utilisée 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/m^2 et 30 000 mg/m^2 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

Comprimés nus :

Laurilsulfate de sodium, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, amidon prégélatinisé (maïs), carboxyméthylamidon sodique (maïs) (Type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry jaune 20A23676 contenant : hydroxypropylcellulose, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation. 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, 100 et 120 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 SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 389 617 8 2 : 7 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 389 618 4 3 : 14 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 389 619 0 4 : 20 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 389 620 9 3 : 28 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 389 621 5 4 : 30 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 573 843 7 1 : 50 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.

- 34009 573 844 3 2 : 56 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 573 846 6 1 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 573 847 2 2 : 90 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 573 848 9 0 : 98 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 573 849 5 1 : 100 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.
- 34009 550 286 3 5 : 120 comprimés pelliculés sous plaquette Alu/Alu.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I