ANSM - Mis à jour le : 18/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés
Pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Montélukast (sous forme de montélukast sodique)..... 4 mg

Pour un sachet-dose de granulés.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés.

Granulés blancs à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés, est indiqué en traitement additif chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

MONTELUKAST TEVA 4 mg granulés peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée (voir rubrique 4.2).

MONTELUKAST TEVA 4 mg granulés est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament doit être administré à l'enfant sous la surveillance d'un adulte. Chez les patients pédiatriques de 6 mois à 5 ans, la dose recommandée est de 1 sachet de granulés à 4 mg par jour le soir. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie au sein de cette tranche d'âge. Les données d'efficacité à partir d'essais cliniques réalisés chez les patients pédiatriques de 6 mois à 2 ans présentant un asthme persistant sont limitées. La réponse au traitement par le montélukast doit être évaluée après 2 à 4 semaines, le traitement doit être interrompu devant l'absence de réponse. MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés n’est pas recommandé chez les

enfants âgés de moins de 6 mois.

Recommandations générales

L'effet thérapeutique du montélukast sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés qu'ils doivent continuer à prendre MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.

Aucun ajustement de la posologie 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.

MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés utilisé comme 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 de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas présenté d'épisodes récents de crises d'asthme sévères ayant nécessité une corticothérapie par voie orale et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée (voir rubrique 4.1). Un asthme persistant léger est caractérisé par des symptômes diurnes se manifestant plus d'une fois par semaine mais moins d'une fois par jour, des symptômes nocturnes plus de deux fois par mois mais moins d'une fois par semaine, une fonction pulmonaire normale entre les crises. Si au cours du suivi le contrôle de l'asthme est jugé insuffisant (en général, dans le mois qui suit), l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire additionnel ou différent doit être envisagée selon un schéma de prise en charge par étape. Le contrôle de l'asthme doit être régulièrement évalué chez ces patients.

MONTELUKAST TEVA 4 mg granulés utilisé comme traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans

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

Administration de MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés avec les autres traitements de l'asthme

Lorsque le traitement par MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés 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

Ne pas administrer les granulés de montélukast aux enfants âgés de moins de 6 mois. La sécurité et l’efficacité des granulés de montélukast chez les enfants âgés de moins de 6 mois n’ont pas été établies.

Mode d’administration

Voie orale.

Les granulés de montélukast peuvent être soit administrés directement dans la bouche soit mélangés avec une cuillère de nourriture de préférence semi-liquide froide ou à température

ambiante (compote de pommes, glace, carottes et riz, par exemple). Le sachet ne doit être ouvert qu'au moment de la prise. Après ouverture, la dose complète de granulés de montélukast doit être administrée immédiatement (dans les 15 minutes). S'ils sont mélangés à de la nourriture, les granulés de montélukast ne doivent pas être conservés en vue d'une administration ultérieure. Les granulés de montélukast ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Cependant, des boissons peuvent être prises après administration.

Les granulés de montélukast peuvent être administrés sans tenir compte du moment de l'ingestion alimentaire.

Autres dosages/présentations disponibles :

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

Des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles pour l'enfant de 6 à 14 ans.

Des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont disponibles en alternative aux granulés pour les patients pédiatriques de 2 à 5 ans.

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

Chez les très jeunes enfants (6 mois à 2 ans), l'avis d'un pédiatre ou d'un pneumologue est requis pour établir le diagnostic d'asthme persistant.

Il conviendra d'avertir les patients que le montélukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat.

En cas de crise d'asthme, un bêta-2-mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.

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

Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale lorsqu'un traitement par le montélukast est administré de façon concomitante.

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 de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont parfois été décrits lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien que la relation de cause à effet avec les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes n'ait pas été établie, les médecins doivent rester vigilants lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Le cas des patients développant de tels symptômes doit être réévalué ainsi que les traitements administrés.

Le traitement par montélukast ne 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

groupes d’âge prenant du montélukast (voir rubrique 4.8).
Les symptômes peuvent être graves et persister si le traitement n’est pas arrêté. Par conséquent, le traitement par montélukast doit être interrompu si des symptômes apparaissent au cours du traitement.
Il convient de conseiller aux patients et/ou aux soignants d'être attentifs aux événements neuropsychiatriques et de leur demander d’informer leur médecin si ces changements de comportement apparaissent.

Excipient(s)

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, 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 habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montélukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinylestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, digoxine et warfarine.

L'administration de phénobarbital chez les sujets traités par montélukast a entraîné une diminution d'environ 40 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du montélukast. Le montélukast est métabolisé par le CYP 3A4, 2C8 et 2C9. Par conséquent, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante de montélukast et de médicaments inducteurs du CYP 3A4, 2C8 et 2C9 comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Des études *in vitro* ont montré que le montélukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre le montélukast et la rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montélukast sur le CYP 2C8 *in vivo*. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque montélukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple : paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

Des études *in vitro* ont montré que le montélukast est un substrat du cytochrome CYP 2C8, et dans une moindre mesure, des cytochromes 2C9 et 3A4. Dans une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des cytochromes CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil augmente l’exposition systémique du montélukast par 4,4 fois.

Aucun ajustement posologique de routine de montélukast est nécessaire lors de l’administration concomitante avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8, mais le médecin doit être conscient de la possibilité d'une augmentation des effets indésirables.

Sur la base de données *in vitro*, des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple, le triméthoprime) ne sont pas anticipés. L'administration concomitante de montélukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, n'a pas entraîné d'augmentation 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.

Le montélukast ne sera utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Des études chez le rat ont montré que le montélukast est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si le montélukast/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

MONTELUKAST TEVA 4 mg, granulés 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

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 étudié au cours d'essais cliniques réalisés chez des patients présentant un asthme persistant :

- 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 patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans,
- en comprimés à croquer à 4 mg chez 851 patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans, et
- en granulés à 4 mg chez 175 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans.

Le montélukast a été étudié au cours d'essais cliniques réalisés chez des patients présentant un asthme intermittent :

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

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

Classe de systèmes d'organes	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)	Enfants âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines ; n = 461) (une étude de 48 semaines ; n = 278)	Enfants 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				Dermatites à type d'eczéma, 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.

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

Le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les patients pédiatriques de 6 mois à 2 ans ayant reçu 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 spécifiques. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques pertinents.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures?	Très fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation du risque de saignement	Rare
	Thrombopénie	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 et comportement hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (incluant irritabilité, fébrilité, tremblements§)	Peu fréquent
	Troubles de l'attention, atteinte de la mémoire, tic	Rare
	Hallucinations, désorientation, idées et comportements suicidaires, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare
Affections du système nerveux	Etourdissements, paresthésie/hypoesthésie, somnolence, convulsions	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (SCS) (voir rubrique 4.4), éosinophilie pulmonaire	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée?, nausées?, vomissements?	Fréquent
	Sécheresse de la bouche, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)	Fréquent
	Hépatite (incluant atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée?	Fréquent
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Angio-œdème	Rare

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Erythème noueux, érythème polymorphe	Très rare	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie incluant crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Enurésie chez les enfants	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie?	Fréquent
	Asthénie/sensation de fatigue, malaise, œdème	Peu fréquent

* Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base de données des essais cliniques : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1 000), très rare (10 000).

? Cet effet indésirable, rapporté comme très fréquent chez les patients ayant reçu du montélukast, était déjà rapporté comme très fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.

? Cet effet indésirable, rapporté comme fréquent chez les patients ayant reçu du montélukast, était déjà rapporté comme fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.

§ Catégorie de fréquence : rare

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence 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 patients pédiatriques. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas décrits.

Symptômes d'un surdosage

Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montélukast, incluant douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et

hyperactivité psychomotrice.

Prise en charge d’un 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 : Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, code ATC : R03DC03.

Mécanisme d’action

Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT) présents dans les voies aériennes respiratoires de l'Homme où ils induisent un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de la perméabilité vasculaire et du recrutement des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques

Le montélukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur $CysLT_1$ avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, 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 2 heures suivant l'administration orale de montélukast. L'ajout d'un bêta-2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par montélukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, 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 mesuré dans l'expectoration. Chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 2 à 14 ans, le montélukast comparé au placebo, a diminué le taux d'éosinophiles mesuré dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montélukast 10 mg en une prise par jour, a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 l/min contre 3,3 l/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de bêta-2-mimétiques « à la demande » (-26,1 % contre -4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études 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-mimétiques 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-2-mimétiques « à la demande » : -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).

Population pédiatrique

Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montélukast 5 mg administré en une prise par jour, a amélioré la fonction respiratoire (VEMS 8,71 % contre 4,16 % par rapport aux valeurs initiales ; débit expiratoire de pointe matinal 27,9 l/min contre 17,8 l/min par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » (-11,7 % contre +8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.

Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montélukast (5 mg/jour) à celle de la fluticasone inhalée sur le contrôle de l'asthme, chez des patients pédiatriques de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger. Sur le critère principal de l'étude, pourcentage de jours sans recours à un traitement symptomatique de secours, l'analyse des résultats retrouve une non-infériorité du montélukast par rapport à la fluticasone. En moyenne, sur la période de traitement de 12 mois, le pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement symptomatique de secours a augmenté de 61,6 % à 84,0 % dans le groupe montélukast et de 60,9 % à 86,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes de -2,8 % IC 95 % = [-4,7 %; - 0,9 %], était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique prédéfinies. Le montélukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis dans l'étude pour évaluer le contrôle de l'asthme au cours des 12 mois de traitement :

- La moyenne des VEMS a augmenté de 1,83 l à 2,09 l dans le groupe montélukast et de 1,85 l à 2,14 l dans le groupe fluticasone. La différence entre l'augmentation moyenne du VEMS dans les groupes montélukast et fluticasone, établie par la méthode des moindres carrés, était de -0,02 l (IC 95 % = [- 0,06 l ; 0,02 l]). Ces augmentations moyennes du VEMS par rapport à la valeur initiale, exprimées en pourcentage des valeurs individuelles théoriques, ont été de 0,6 % dans le groupe montélukast et de 2,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée sur ce critère entre les deux groupes : - 2,2 % par rapport aux valeurs initiales (IC 95 % = [- 3,6 %; - 0,7 %]) était significative (méthode des moindres carrés).

- Le pourcentage de jours avec utilisation de 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 2 groupes sur ce critère : 2,7 % (IC 95 % = [0,9 ; 4,5]) était

significative (méthode des moindres carrés).

- Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par la nécessité soit d'une corticothérapie orale, soit d'une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit d'une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montélukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone, le odds ratio marquant une différence significative entre les 2 groupes : valeur = 1,38 ; (IC 95 % = [1,04 ; 1,84]).

- Le pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes systémiques durant l'étude (pour la majorité par voie orale) était de 17,8 % dans le groupe montélukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence entre les deux groupes était significative : 7,3 % (IC 95 % = [2,9 ; 11,7]) (Méthode des moindres carrés).

Dans une étude de 12 semaines menée chez des patients pédiatriques de 2 à 5 ans, contrôlée contre placebo, le montélukast 4 mg administré en une prise par jour a amélioré les paramètres utilisés pour l'évaluation du contrôle de l'asthme par rapport au placebo, indépendamment des traitements concomitants (corticothérapie ou traitement à base de cromoglycate de sodium par voie inhalée ou par nébulisation) ; 60 % des patients ne prenaient pas d'autres traitements. L'amélioration a été observée par rapport au placebo sur les symptômes diurnes (incluant toux, sifflement, difficulté à respirer et limitation de l'activité physique) et nocturnes. La consommation moyenne de bêta-2-mimétiques utilisés « à la demande » et le recours à la corticothérapie pour aggravation de l'asthme ont été diminués par rapport au groupe placebo. Les patients recevant le montélukast ont eu plus de jours sans asthme que ceux sous placebo. L'effet du traitement a été obtenu dès la première dose.

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

Dans une étude contrôlée contre placebo, conduite chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme intermittent mais pas un asthme persistant, le traitement par montélukast a été administré pendant 12 mois, soit à raison de 4 mg en une prise par jour, soit par périodes de 12 jours, chaque période débutant à l'apparition des symptômes d'un épisode d'asthme intermittent. Il n'a pas été observé de différence significative entre les patients traités par montélukast 4 mg et ceux recevant le placebo quant au nombre d'épisodes d'asthme aboutissant à un épisode d'exacerbation, défini comme nécessitant le recours à des soins médicaux tels qu'une visite non programmée chez un médecin, aux urgences ou à l'hôpital ou un traitement par corticoïde par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire.

L'efficacité du montélukast chez les enfants de 6 mois à 2 ans est basée sur l'extrapolation de l'efficacité établie chez les patients d'un âge supérieur ou égal à 2 ans atteints d'asthme, et sur la similarité des données de pharmacocinétique, et en supposant que l'évolution de la maladie, la physiopathologie et l'effet du médicament sont sensiblement identiques entre ces populations.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par montélukast 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 les patients pédiatriques de 6 à 14 ans (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 chaque prise.

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-mimétiques, -27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le montélukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 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.

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

Administrée à des adultes à jeun, la forme granulés 4 mg s'est montrée bioéquivalente à la forme comprimés à croquer 4 mg. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans, la C_{max} était atteinte 2 heures après administration des granulés à 4 mg. La C_{max} était près de 2 fois plus élevée que chez les adultes recevant un comprimé à 10 mg. La co-administration de compote de pommes ou d'un repas standard riche en graisses n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du montélukast en granulés d’après les mesures des aires sous courbes des concentrations plasmatiques (ASC) mesurées : 1225,7 vs 1223,1 ng.h/ml, respectivement avec et sans compote, et 1191,8 vs 1148,5 ng.h/ml, respectivement avec et sans repas standard riche en graisses.

Distribution

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

Biotransformation

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

Le cytochrome P450 2C8 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du montélukast. De plus, les CYP 3A4 et 2C9 peuvent exercer un rôle mineur, bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, n'ait pas mis en évidence de modification des variables pharmacocinétiques du montélukast 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.

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.

Patients à risque

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas eu d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montélukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

L'administration de doses élevées de montélukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte) a entraîné une diminution des taux plasmatiques de théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg en une prise quotidienne.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins : transaminases (ALAT), glucose, phosphore et triglycérides. Il a été également observé une augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, de selles molles et de perturbations ioniques. Ces effets ont été observés 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 dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique humaine. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. Chez l'animal, le montélukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de doses de montélukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15000 mg/m^2 et 30000 mg/m^2 chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est

équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un 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

Mannitol (Pearlitol 50C), hydroxypropylcellulose (Klucel LF), laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionné en sachets-doses (kraft/PEBD/aluminium/Surlyn).

Boîtes de 7, 20, 28, 30 et 98 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

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 218 608 4 9 : granulés en sachet-dose (kraft/LPDE/aluminium/Surlyn) ; boîte de 7.
- 34009 218 609 0 0 : granulés en sachet-dose (kraft/LPDE/aluminium/Surlyn) ; boîte de 20.
- 34009 218 610 9 9 : granulés en sachet-dose (kraft/LPDE/aluminium/Surlyn) ; boîte de 28.

- 34009 218 611 5 0 : granulés en sachet-dose (kraft/LPDE/aluminium/Surlyn) ; boîte de 30.
- 34009 550 572 3 9 : granulés en sachet-dose (kraft/LPDE/aluminium/Surlyn) ; boîte de 98.

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.