ANSM - Mis à jour le : 05/01/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 10 mg de montelukast sous forme de montelukast sodique.

Excipients à effet notoire : Ce médicament contient 89,3 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, beige, carré à bords arrondis, d'une taille de 7,9 mm x 7,9 mm lisse sur une face, 117 sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SINGULAIR est indiqué en traitement additif chez les patients 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. Pour ces mêmes patients, chez qui SINGULAIR est indiqué pour l'asthme, SINGULAIR peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.

SINGULAIR est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit 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 posologie préconisée est de 1 comprimé à 10 mg par jour le soir.

Recommandations générales

L'effet thérapeutique de SINGULAIR sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. SINGULAIR peut être pris avec ou sans aliments.

Informer les patients qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes. SINGULAIR ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant le même principe actif (le montelukast).

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

Administration de SINGULAIR avec les autres traitements de l'asthme

SINGULAIR peut s'associer au traitement en cours de l'asthme.

Corticoïdes administrés par voie inhalée : SINGULAIR peut être ajouté au traitement en cours lorsque la corticothérapie inhalée et l'utilisation d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action «à la demande» pour le traitement des symptômes n'apportent pas un contrôle suffisant des symptômes. Le traitement par SINGULAIR ne doit pas se substituer brutalement à la corticothérapie par voie inhalée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 15 ans. La sécurité et l'efficacité de SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé chez les enfants de moins de 15 ans n'ont pas été établies.

Chez les enfants âgés de 6 à 14 ans, des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles.

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

Chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, des granulés dosés à 4 mg sont disponibles.

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

Il conviendra d'avertir les patients que le montelukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition, dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou 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.

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

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

Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montelukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont parfois été associés à la réduction ou 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, 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 montelukast ne dispense pas les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine d'éviter la prise d'aspirine 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 montelukast (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent être grave et perdurer si le traitement n'est pas arrêté. Par conséquent, le traitement par montelukast doit être interrompu si des symptômes neuropsychiatriques apparaissent au cours du traitement.
Informez les patients et/ou les aidants d'être attentifs aux évènements neuropsychiatriques et indiquez leur d'avertir leur médecin si ces changements de comportement apparaissent.

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, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Des études in vitro ont montré que le montelukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montelukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montelukast sur le CYP 2C8 in vivo. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montelukast 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 montelukast est un substrat du CYP 2C8 et, dans une moindre mesure, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse réalisée avec le montelukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique au montelukast ded'un facteur 4,4 fois. Aucun ajustement de la posologie habituelle du montelukast n'est nécessaire lors de l'administration concomitante du montelukast avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8 ; cependant, il convient de tenir compte du risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.

D'après ces données in vitro, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple, le triméthoprime). L'administration concomitante de montelukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, a entraîné une augmentation non significative de l'exposition systémique du montelukast.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études 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 montelukast 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.

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

Allaitement

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

SINGULAIR 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

SINGULAIR n'a qu'un effet négligeable, voire inexistant, 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 montelukast a été étudié au cours d'essais cliniques comme suit :

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

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

Classes organiques	Adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n = 795)	Enfants âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines ; n = 201) (deux études de 56 semaines ; n = 615)
Troubles du système nerveux	céphalées	céphalées
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales	

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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables, rapportés depuis la mise sur le marché, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe et par effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques correspondants.

Classe de système d'organe	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures?	Très fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Augmentation du risque de saignement	Rare
	Thrombocytopénie	Très rare
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophile hépatique	Très rare
Troubles psychiatriques	Rêves anormaux, 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
Troubles du système nerveux	Etourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Epistaxis	Peu fréquent

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

* Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base des essais cliniques : Très fréquent (? 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 montelukast, 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 montelukast, 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 montelukast 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 montelukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu’à 1 000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les données cliniques et les résultats biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et les enfants. Il n’a pas été rapporté d’effet indésirable dans la majorité des cas décrits.

Symptômes d’un surdosage

Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montelukast incluant douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, 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 montelukast. Aucune donnée permettant d'établir si le montelukast 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 (LTC4, LTD4, LTE4) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-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 ciliées). Les leucotriènes cystéinés (CysLT) interviennent dans la physiopathologie de l’asthme et de la rhinite allergique. Dans l’asthme, les effets médiés par les leucotriènes comprennent la bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire et le recrutement des éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les leucotriènes cystéinés (CysLT) sont libérés à partir de la muqueuse nasale après une exposition allergénique aussi bien à la phase précoce qu’en phase tardive et sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. Lors des tests de provocation intranasale par les leucotriènes cystéinés, une augmentation de la résistance des voies aériennes nasales et des symptômes d’obstruction nasale a été observée.

Effets pharmacodynamiques

Le montelukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur $CysLT_1$ avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l’inhalation de LTD4 dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l’administration orale de montelukast. L’ajout d'un bêta-2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montelukast. Le

traitement par montelukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de montelukast 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 montelukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l’asthme.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montelukast 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-mimétique « 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 montelukast 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 montelukast 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 montelukast 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 montelukast 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 montelukast, 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 montelukast ont obtenu la même réponse).

Une étude clinique a été menée chez des patients asthmatiques adultes et adolescents 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 montelukast 10 mg 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’éternuement, de démangeaison nasale) et du score symptomatique nocturne (moyenne des scores de congestion nasale au réveil, de difficultés d’endormissement et de réveil nocturne). L’évaluation globale de la rhinite allergique par le patient et par le médecin a été significativement améliorée comparée 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 montelukast 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 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 montelukast 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 enfants (chute 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 montelukast 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-mimétique, -27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le montelukast 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 montelukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

Avec les comprimés à croquer à 5 mg, la C_{max}a été observée deux heures après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen est de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats ont montré un faible passage du montelukast 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 montelukast est largement métabolisé. Dans les études menées aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montelukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et chez les enfants.

Le cytochrome P450 2C8 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du montelukast. De plus, les CYP 3A4 et 2C9 peuvent exercer un rôle mineur bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, n'ait pas mis en évidence de modification des variables pharmacocinétiques chez les volontaires sains ayant reçu 10 mg de montelukast par jour. D'après des résultats obtenus in vitro sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montelukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montelukast est minimale.

Elimination

La clairance plasmatique moyenne du montelukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montelukast 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 montelukast, ceci indique que le montelukast 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 montelukast 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 montelukast (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 montelukast 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 montelukast 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 montelukast 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 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 montelukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).

Le montelukast ne s'est pas révélé être mutagène lors des tests réalisés *in vitro* et *in vivo*. Le montelukast ne s'est pas révélé être carcinogène lors des études menées chez les rongeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hyprolose (E463), cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hyprolose (E463), hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E172), cire de carnauba.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionné sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium)
Plaquettes boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50; 56, 84, 90, 98, 100, 140 et 200 comprimés.
Plaquettes (conditionnement unitaire) en boîte de : 49x1, 50x1 et 56x1 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

ORGANON FRANCE
176 RUE MONTMARTRE
75002 PARIS

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

- 34009 346 145 7 6 : 10 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (sans indication des jours)

- 34009 346 140 5 7 : 14 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (avec indication des jours)

- 34009 346 146 3 7 : 20 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (sans indication des jours)

- 34009 346 141 1 8 : 28 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (avec ou sans indication des jours)

- 34009 346 148 6 6 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (sans indication des jours)

- 34009 561 310 9 9 : 49 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium)

(avec prédécoupage)

- 34009 561 166 5 2 : 50 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (sans indication des jours - avec ou sans prédécoupage)

- 34009 346 142 8 6 : 56 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (avec indication des jours – avec ou sans prédécoupage)

- 34009 375 745 9 4 : 84 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (avec indication des jours)

- 34009 375 747 1 6 : 90 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (sans indication des jours)

- 34009 346 143 4 7 : 98 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (avec indication des jours)

- 34009 346 150 0 9 : 100 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (sans indication des jours)

- 34009 346 144 0 8 : 140 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (avec indication des jours)

- 34009 346 151 7 7 : 200 comprimés sous plaquettes (Polyamide/PVC/Aluminium) (sans indication des jours)

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