

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Montélukast (sous forme de montélukast sodique)..... 10
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 0,003 mg de jaune orangé S (E110).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, bleu, rond, biconvexe à bord biseauté gravé « MO » / « 10 » sur une face et « M » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé 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 MONTELUKAST VIATRIS est indiqué pour l'asthme, MONTELUKAST VIATRIS peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.

MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez les adultes et adolescents de plus de 15 ans.

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.

MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant le même principe actif (le montélukast).

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 poursuivre leur traitement 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 sujets âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.

Population pédiatrique

Ne pas administrer MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé aux enfants de moins de 15 ans. La sécurité et l'efficacité des comprimés de montélukast chez les enfants de moins de 15 ans n'a pas été établie. D'autres formes pharmaceutiques et dosages de spécialités contenant du montélukast sont disponibles. Les comprimés à croquer dosés à 4 mg et 5 mg peuvent être utilisés pour traiter les patients âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 14 ans respectivement. Des granulés dosés à 4 mg sont disponibles pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans.

Administration du montélukast avec les autres traitements de l'asthme :

Lorsque le montélukast est ajouté au traitement par corticothérapie inhalée, le montélukast ne doit pas se substituer brusquement à la corticothérapie par voie inhalée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans nourriture.

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

Mises en garde

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 dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de crise d'asthme, un bêta-2-mimétique inhalé d'action rapide doit être utilisé. Les patients doivent être informés de la nécessité d'une consultation médicale 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 de manière brutale aux corticoïdes par voie inhalée ou 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 montélukast est instauré.

Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments anti-asthmatiques, 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 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 d'une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, de complication cardiaque et/ou de neuropathie chez les patients. Les patients développant de tels symptômes doivent être soigneusement réexaminés et leur traitement doit être réévalué.

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

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

MONTELUKAST VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé contient un agent colorant azoïque (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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 (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terfénaire, 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.

Les 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 montélukast et 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).

Les études in vitro ont montré que le montélukast est un substrat du CYP 2C8 et dans une moindre mesure du 2C9 et 3A4. Dans une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montélukast et gemfibrozil (inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique au montélukast de 4,4 fois. Aucun ajustement posologique systématique n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de montélukast et gemfibrozil ou autres puissants inhibiteurs du CYP 2C8. Cependant, le médecin doit être conscient du risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.

D'après les données in vitro, il n'est pas attendu d'interactions cliniques significatives lorsque montélukast est utilisé en association avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (p. ex :

triméthoprime). L'administration concomitante de montélukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, n'a pas entraînée d'augmentation significative de l'exposition systémique au montélukast.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.

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

MONTELUKAST VIATRIS ne sera utilisé au cours de la grossesse que si jugé indispensable.

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 et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

MONTELUKAST VIATRIS ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si jugé indispensable.

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

Montélukast n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou 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 comme suit:

- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 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 des rhinites allergiques saisonnières.
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 patients asthmatiques âgés de 6 à 14 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 :

Classes de systèmes d'organes

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) (une étude de 56 semaines ; n = 615)

Troubles neurologiques
Troubles gastro-intestinaux

Céphalées
Douleurs abdominales

Céphalées

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.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont listés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences des effets indésirables ont été classées par système de classes d'organes de la façon suivante :

Système de classe d'organes	Effets indésirables	Fréquence*
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures ¹	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation du risque de saignements	Rare
	Thrombocytopénie	Très rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophilique hépatique	Très rare
Affections psychiatriques	Rêves anormaux y compris cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant comportement agressif ou d'hostilité, dépression hyperactivité psychomotrice (y compris 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 médiastinaux	Epitaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (SCS) (voir rubrique 4.4), éosinophilie pulmonaire	Très rare

Système de classe d'organes	Effets indésirables	Fréquence*
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ² , nausée ² , vomissements ²	Fréquent
	Sécheresse de la bouche, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT)	Fréquent
	Hépatite (incluant atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané ²	Fréquent
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Angio-?dème	Rare
	Erythème noueux, érythème multiforme	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies et crampes musculaires	Peu fréquent
Troubles rénaux et urinaires	Enurésie chez l' enfant	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie ²	Fréquent
	Asthénie/fatigue, malaise, ?dème	Peu fréquent

* Fréquences : définies pour chaque effet indésirable sur la base des données études cliniques : 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).

¹ Effet considéré comme « très fréquent » durant les études cliniques, chez les patients traités par montélukast, mais aussi par les patients ayant reçu un placebo.

² Effet considéré comme « fréquent » durant les études cliniques, chez les patients traités par montélukast, mais aussi par les patients ayant reçu un placebo.

§ 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 sur l'asthme persistant, le montélukast a été administré aux patients 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 de 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

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur le traitement des surdosages avec 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

Groupe pharmacothérapeutique : antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, code ATC : R03DC03.

Mécanisme d'action

Les cystéinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄ et LTE₄) sont des eicosanoïdes, exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont 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 (CysLT₁) sont présents dans les voies aériennes respiratoires chez l'Homme (au niveau des cellules musculaires lisses 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 à la phase précoce qu'à la 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 CysLT₁ avec une grande affinité. Dans les essais cliniques, le montélukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD₄ dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les deux heures suivant l'administration orale de montélukast. 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 l'expectoration et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études menées chez des adultes montélukast 10 mg administré en une prise par jour a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, 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 contre béclométasone seule, concernant respectivement : le VEMS, 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêta-2-mimétiques utilisés « à la demande » : -8,70 % versus 2,64 %). Comparé à l'administration de béclométasone inhalée (200 µg deux fois par jour administrés par l'intermédiaire 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 contre la béclométasone, concernant le VEMS, 7,49 % versus 13,3 % ; et la consommation de β-2-mimétiques: -28,8 % versus -43,89 %).

Cependant, comparativement à la béclométasone, chez un pourcentage élevé de patients traités par montélukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométasone, l'amélioration du VEMS était 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 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 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 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 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 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 traités par 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. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude pédiatrique à court terme (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 β -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 de 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 de montélukast a été administré sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

Pour le comprimé à croquer de 5 mg, la C_{max} est atteinte 2 heures après l'administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et diminue à 63 % avec 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 le rat 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 l'enzyme majeur impliqué dans le métabolisme du montélukast. Par ailleurs, les CYP 3A4 et 2C9 peuvent avoir une contribution mineure, bien qu'il ait été démontré que l'itraconazole (inhibiteur du CYP 3A4) ne change pas les variables pharmacocinétiques chez des patients sains recevant 10 mg de montélukast quotidiennement. 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.

Patients à risque

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Il n'a pas été mené d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montélukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Aucune donnée de pharmacocinétique du montélukast n'est disponible chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins : transaminases ALAT, glucose, phosphore et triglycérides. Les signes de toxicité chez l'animal ont été augmentation de la sécrétion salivaire, symptômes gastro-intestinaux, selles molles et perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique 17 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus à partir d'une dose de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique 232 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique). Dans les études menées chez l'animal, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques allant jusqu'à 24 fois celles observées à la dose thérapeutique en clinique. Une légère baisse du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans des études sur la fertilité chez la rate à la dose de 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique). Dans les études menées chez le lapin, 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 le rat. Chez l'animal, le montélukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Aucune mortalité n'a été observée chez les souris et les rats après administration orale unique de doses de montélukast sodique allant jusqu'à 5 000 mg/kg (correspondant respectivement à 15 000 mg/m² et 30 000 mg/m² chez les souris et chez les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain 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

Noyau

Cellulose microcristalline, mannitol, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage

Opadry bleu II (Y-22-10538) : polydextrose, dioxyde de titane (E171), hypromellose, triacétine, macrogol, indigo carmin (E132), jaune orangé S (E110).

Opadry transparent (YS-1-7006) : hypromellose, macrogol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

28 comprimés en conditionnement unitaire sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 ou 500 comprimés pelliculés en flacon (polypropylène) avec un bouchon (polyéthylène), et dessiccant au gel de silice.

28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 ou 500 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène (PEHD) avec un bouchon en polypropylène à opercule en aluminium pour scellage par induction et dessiccant au gel de silice.

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

VIATRIS SANTE
1, RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 496 689 2 2: 10 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 690 0 4: 14 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

- 34009 496 691 7 2: 20 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 692 3 3: 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 694 6 2: 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 695 2 3: 50 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 696 9 1: 56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 697 5 2: 60 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 698 1 3: 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 699 8 1: 90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 496 700 6 2: 28 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 496 701 2 3: 30 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 496 702 9 1: 56 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 496 703 5 2: 60 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 496 704 1 3: 84 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 496 705 8 1: 90 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 578 683 8 3: 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 578 684 4 4: 100 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 578 685 0 5: 112 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 578 686 7 3: 120 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 578 687 3 4: 180 comprimés pelliculés en flacon (PP).

- 34009 578 689 6 3: 500 comprimés pelliculés en flacon (PP).
- 34009 302 018 4 8 : 28 comprimés pelliculés en flacon (PE).
- 34009 302 018 5 5 : 84 comprimés pelliculés en flacon (PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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