

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**ALUKON®**  
Montélukast

- 1.1**        **Dosage** 4 mg  
**1.2**        **Forme pharmaceutique** granulés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un sachet de granulés contient 4 mg de montélukast sous forme de montélukast sodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés.  
Granulé blanc, homogène, une dose par sachet.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Alukon est indiqué comme traitement additif chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme persistant léger à modéré, qui est insuffisamment contrôlé avec des corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les bêta-agonistes à courte durée d'action administrés "à la demande" procurent un contrôle clinique inadéquat de l'asthme.

Alukon 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).

Alukon est également indiqué chez les enfants âgés de 2 ans et plus en traitement préventif de l'asthme, dont la principale composante est la bronchoconstriction induite par l'effort.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### **Posologie**

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

Chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans, la posologie est d'un sachet de granulés à 4 mg par jour, à prendre le soir.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans ce groupe d'âge. Les données d'efficacité issues d'études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans ayant 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.

Alukon ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 mois.

### ***Recommandations générales***

L'effet thérapeutique d'Alukon sur les paramètres du contrôle de l'asthme se manifeste dès le premier jour. Il faut conseiller aux patients de poursuivre le traitement par Alukon, même si l'asthme est stabilisé, ainsi que pendant les périodes d'exacerbation des symptômes.

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

### ***Alukon utilisé comme une alternative à la corticothérapie par voie inhalée à faibles doses dans l'asthme persistant léger***

Le montélukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montélukast comme alternative thérapeutique aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les enfants 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.

### ***Alukon utilisé comme traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans.***

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation principale d'un asthme persistant nécessitant un traitement par corticostéroïdes 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 d'Alukon avec d'autres traitements de l'asthme**

Lorsqu'Alukon 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**

Aucun ajustement posologique dans ce groupe d'âge n'est nécessaire.

Alukon 4 mg ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 mois. La sécurité et l'efficacité de montélukast à 4 mg chez les patients de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

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

#### **Insuffisance rénale ou hépatique**

Aucun ajustement posologique 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.

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

- Les granulés Alukon 4 mg peuvent être administrés directement dans la bouche ou mélangés avec une cuillerée d'aliments de préférence semi-liquides, froids ou à température ambiante (p. ex. compote de pommes, glace, carottes et riz). Le sachet ne doit être ouvert qu'au moment de la prise.
- Après ouverture, la dose complète de granulés d'Alukon 4 mg doit être administrée immédiatement (dans les 15 minutes). En cas de mélange avec des aliments, les granulés Alukon 4 mg ne doivent pas être conservés en vue d'une utilisation ultérieure.
- Les granulés Alukon 4 mg ne sont pas destinés à être dissous dans une boisson, mais des boissons peuvent être prises après administration.
- Alukon 4 mg peut s'administrer indépendamment des repas.

### 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 (âgés de 6 mois à 2 ans), le diagnostic d'asthme persistant doit être établi par un pédiatre ou un pneumologue.

Il conviendra de prévenir les patients de ne jamais utiliser le montélukast par voie orale pour traiter des crises d'asthme aiguës et qu'ils doivent toujours avoir à disposition le traitement habituel de secours approprié. En cas de crise aiguë, un bêta-2-mimétique inhalé d'action rapide doit être utilisé. Les patients doivent demander l'avis de leur médecin dès que possible si leurs besoins en bêta-2-mimétiques d'action rapide par voie inhalée venaient à augmenter.

Alukon ne doit pas remplacer de façon abrupte la corticothérapie par voie inhalée ou orale.

Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose des corticostéroïdes oraux en cas d'administration concomitante de montélukast.

Dans de rares cas, des patients traités par médicaments antiasthmatiques, y compris le montélukast, peuvent présenter une éosinophilie systémique parfois associée à des symptômes cliniques de vascularite s'inscrivant dans un syndrome de Churg-Strauss, une affection qui est souvent traitée par corticothérapie systémique. Ces cas ont parfois été observés lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, les médecins doivent être attentifs au développement chez leurs patients d'une éosinophilie, d'une éruption vascularitique, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie. Les patients qui développent ces symptômes doivent être réexaminés et leur traitement doit être réévalué.

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

Des événements neuropsychiatriques ont été rapportés chez des adultes, des adolescents et des enfants prenant des médicaments avec montélukast. Les patients et les médecins doivent rester vigilants en cas de survenue d'événements neuropsychiatriques. Les patients et/ou les proches aidants doivent être avertis de la nécessité d'informer leur médecin si tels changements apparaissent. Dans ce cas, les prescripteurs doivent évaluer attentivement les risques et les bénéfices de la poursuite du traitement par Alukon.

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

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

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) du montélukast était réduite d'environ 40 % en cas d'administration concomitante de phénobarbital. Comme le montélukast est métabolisé par le CYP3A4, 2C8 et 2C9 la prudence est requise, en particulier chez les enfants, en cas d'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4, 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 CYP2C8. Néanmoins, les données d'une étude clinique d'interactions entre le montélukast et la rosiglitazone (substrat de référence représentatif des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8) ont montré que le montélukast n'inhibe pas le CYP2C8 in vivo. Dès lors, il est donc peu probable que le montélukast modifie le métabolisme des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple : paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

Des études in vitro ont montré que le montélukast est un substrat du CYP 2C8 et, à une moindre mesure, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse réalisée avec le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique au montélukast de 4,4 fois. Il n'est pas nécessaire d'ajuster systématiquement la dose de montélukast en cas de traitement combiné par gemfibrozil et d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8; cependant, le médecin devra prendre en considération le risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.

Sur la base des données in vitro, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec des inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple, le triméthoprime). La coadministration de montélukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, n'a pas augmenté de façon significative l'exposition systémique du montélukast.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Fertilité

Pas de données disponibles sur la fertilité humaine. 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.

##### Grossesse

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

Les données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre le montélukast et des malformations (telles que des anomalies des membres) rarement rapportées au plan mondial depuis la mise sur le marché.

Alukon peut être utilisé pendant la grossesse uniquement s'il est considéré comme manifestement 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 les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Alukon 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

Montélukast n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

#### 4.8 Effets indésirables

Le montélukast a été évalué dans des études cliniques selon le schéma suivant :

- comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus.
- comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 patients asthmatiques pédiatriques âgés de 6 à 14 ans.
- comprimés à croquer de 4 mg, chez 851 patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans
- granulés de 4 mg, chez 175 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans.

Le montélukast a été évalué dans une étude clinique chez des patients présentant un asthme intermittent, selon le schéma suivant :

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

Dans les études cliniques, les réactions indésirables suivantes, liées au médicament, ont été rapportées fréquemment ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) chez des patients asthmatiques traités par montélukast et avec une incidence plus élevée que chez les patients traités par placebo :

Classes de systèmes d'organes	Adultes et adolescents de 15 ans et plus (2 études de 12 semaines ; n = 795)	Enfants de 6 à 14 ans (1 étude de 8 semaines ; n = 201) (2 études de 56 semaines ; n = 615)	Enfants de 2 à 5 ans (1 étude de 12 semaines ; n = 461) (1 étude de 48 semaines ; n = 278)	Enfants de 6 mois à 2 ans (1 étude de 6 semaines ; n = 175)
Affections du système nerveux	Céphalée	Céphalée		Hyperkinésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Asthme
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales		Douleurs abdominales	diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Dermatite eczémateuse, Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Soif	

Dans les études cliniques portant sur un nombre limité de patients qui ont reçu un traitement prolongé pendant une période allant jusqu'à 2 ans pour les adultes et jusqu'à 12 mois pour les patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans, le profil de sécurité est resté inchangé.

Au total, 502 enfants 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 non plus modifié chez ces patients ayant reçu un traitement prolongé.

Chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans, le profil de sécurité ne s'est pas modifié lors de traitements allant jusqu'à 3 mois.

#### **Tableau récapitulatif des effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation post-marketing sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par effets indésirables. Les catégories de

fréquence ont été estimées sur la base d'études cliniques pertinentes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures <sup>1</sup>	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation de la tendance hémorragique	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophile hépatique	Très rare
Affections psychiatriques	Rêves anormaux, y compris cauchemars, insomnies, somnambulisme, anxiété, agitation y compris comportement agressif ou hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (dont irritabilité, agitation, tremblements <sup>3</sup> )	Peu fréquent
	Troubles de l'attention, trouble de la mémoire	Rare
	Hallucinations, désorientation, pensées et comportement suicidaires (tendance au suicide), symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare
Affections du système nerveux	Étourdissement, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, crises convulsives	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Peu fréquent
	Syndrome de Churg-Strauss (voir rubrique 4.4),	Très rare
	Eosinophilie pulmonaire	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée <sup>2</sup> , nausées <sup>2</sup> , vomissements <sup>2</sup>	Fréquent
	Sécheresse buccale, dyspepsie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévation des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT)	Fréquent
	Hépatite (y compris atteinte hépatique cholestatique, hépatocellulaire et mixte).	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée <sup>2</sup>	Fréquent
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Angio-œdème	Rare

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
	Érythème noueux, érythème polymorphe	Très rare
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, y compris crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du reins et ses voies urinaires	Énurésie chez l'enfant	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie <sup>2</sup>	Fréquent
	Asthénie/fatigue, malaise, œdème	Peu fréquent

1. Cet effet indésirable, rapporté comme très fréquent chez des patients sous montélukast, a également été rapporté comme très fréquent chez des patients ayant reçu un placebo dans le cadre d'essais cliniques.
2. Cet effet indésirable, rapporté comme fréquent chez des patients sous montélukast, a également été rapporté comme fréquent chez des patients ayant reçu un placebo dans le cadre d'essais cliniques.
3. Catégorie de fréquence : rare

#### 4.9 Surdosage

Dans les études menées dans l'asthme chronique, le montélukast a été administré aux patients à des doses allant jusqu'à 200 mg/jour pendant 22 semaines et dans les études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant environ une semaine, sans événements indésirables cliniquement significatifs.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés en pharmacovigilance et au cours des études cliniques réalisées avec le montélukast. Ces cas comportaient des adultes et des enfants ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les observations cliniques et biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et chez les enfants. La plupart des rapports de surdosage n'ont pas mentionné d'effets indésirables.

##### **Symptômes d'un surdosage**

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montélukast, incluant douleurs abdominales, somnolence, soif, céphalée, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

##### **Traitement d'un surdosage**

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montélukast.

On ne sait pas si le montélukast peut être éliminé par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique** : Autres médicaments systémiques pour les maladies respiratoires obstructives, antagonistes des récepteurs des leucotriènes,  
**code ATC** : R03D C03.

#### Mécanisme d'action

Les cystéinyl-leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sont des éicosanoïdes, exerçant un puissant effet inflammatoire, libérés par différents types de cellules, notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT). Les récepteurs cystéinés de type I (CysLT<sub>1</sub>) 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 (notamment les éosinophiles et certaines cellules souches myéloïdes). Les CysLT ont été mis en corrélation avec 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 CysLT sont libérés à partir de la muqueuse nasale après exposition à des allergènes à la fois pendant les réactions de phase précoce et de phase tardive, et ils sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. On a montré qu'un test de provocation intra nasale avec des CysLT augmente la résistance des voies aériennes nasales et les symptômes d'obstruction nasale.

#### Effets pharmacodynamiques

Le montélukast est actif par voie orale et il se lie sélectivement au récepteur CysLT<sub>1</sub> avec une grande affinité. Dans les études cliniques, le montélukast inhibe la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD<sub>4</sub> dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale. L'ajout d'un bêta-mimétique a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par montélukast a inhibé la bronchoconstriction de phase précoce et de phase tardive induite par un test de provocation antigénique. Comparé à un placebo, le montélukast a diminué les éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les patients pédiatriques. Dans une autre étude, le traitement par le montélukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles dans les voies respiratoires (mesuré dans l'expectoration) et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle de l'asthme.

### Etudes d'efficacité et sécurité cliniques chez des adolescents et adultes

Dans les études menées chez des adultes, comparativement au placebo, montélukast 10 mg administré en une prise par jour a montré des améliorations significatives du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) matinal (10,4 % versus 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal (24,5 l/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 des symptômes asthmatiques diurnes et nocturnes rapportés par les patients a été significativement meilleure qu'avec le placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montélukast s'ajoute à celui des corticoïdes inhalés (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométhasone inhalée et montélukast versus béclométhasone, pour respectivement : VEMS, 5,43 % versus 1,04 % ; consommation de bêta-mimétiques : -8,70 % versus 2,64 %). Comparé à la béclométhasone inhalée (200 µg deux fois par jour avec une chambre d'inhalation), le montélukast a induit une réponse initiale plus rapide, bien qu'après 12 semaines un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométhasone (pourcentage de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast versus béclométhasone, respectivement pour : VEMS, 7,49 % versus 13,3 % ; consommation de bêta-mimétiques : -28,8 % versus -43,89 %). Cependant, par rapport à la béclométhasone, un pourcentage élevé de patients traités par montélukast ont obtenu des réponses cliniques similaires (par exemple 50 % des patients traités par béclométhasone ont obtenu une amélioration du VEMS d'environ 11% ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42% des patients traités par montélukast obtenaient la même réponse).

Une étude clinique a été menée pour évaluer le montélukast en traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez des patients asthmatiques âgés de 15 ans ou plus présentant une rhinite allergique saisonnière. Dans cette étude, les comprimés à 10 mg de montélukast administrés une fois par jour ont induit une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne le score des symptômes journaliers de rhinite. 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). Les évaluations globales de la rhinite allergique par les patients et les médecins ont été significativement améliorées par rapport au placebo. Cette étude n'avait pas pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité sur l'asthme.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort (BIE) a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines chez des adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33% pour le montélukast contre 32,40% pour le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS figurant dans les 5% du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude.

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 % de variation par rapport aux valeurs initiales), par comparaison avec le placebo.

#### **Population pédiatrique**

##### **Etudes d'efficacité et sécurité cliniques chez des enfants**

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

Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montélukast à celle de la fluticasone inhalée sur le contrôle de l'asthme, chez des enfants 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 entre les deux groupes concernant l'augmentation du pourcentage de jours sans recours au traitement de secours était statistiquement significative (-2,8 %, avec un IC à 95 % de [-4,7 ; -0,9]) selon la méthode des moindres carrés, mais elle restait dans les limites prédéfinies de non-infériorité clinique.

Tant le montélukast que la fluticasone amélioraient également les critères secondaires de contrôle de l'asthme au cours de la période de traitement de 12 mois : Le VEMS augmentait 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 les deux groupes concernant l'augmentation du

VEMS était de - 0,02 l, avec un IC à 95 % de [-0,06 ; 0,02], selon la méthode des moindres carrés.

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 entre les deux groupes concernant le pourcentage de jours nécessitant l'utilisation d'un bêta-mimétique était significative selon la méthode des moindres carrés : 2,7 % avec un IC à 95 % de [0,9 ; 4,5].

Le pourcentage de patients ayant eu une crise d'asthme (définie comme étant une période d'aggravation de l'asthme ayant nécessité une corticothérapie orale, une consultation non planifiée chez le médecin ou dans un service d'urgences, ou une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montélukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone ; l'odds ratio (IC à 95 %) était significatif : égal à 1,38 [1,04 ; 1,84].

Le pourcentage de patients ayant eu recours à des corticostéroïdes systémiques (principalement par voie orale) pendant la période d'étude 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]).

Dans une étude de 12 semaines menée chez des enfants 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. Le montélukast améliorait les symptômes diurnes (incluant : toux, respiration sifflante, difficultés respiratoires et limitation de l'activité) et nocturnes, par comparaison avec le placebo. Le montélukast diminuait également la consommation de bêta-mimétiques « à la demande » et le recours aux corticostéroïdes en cas d'aggravation de l'asthme, par comparaison avec le placebo. Les patients sous montélukast ont eu plus de jours sans asthme que ceux recevant le placebo. L'effet du traitement était obtenu après la prise de la première dose.

Dans une étude de 12 mois contrôlée contre placebo, menée 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 ( $p \leq 0,01$ ) le taux annuel d'épisodes d'exacerbation par rapport au placebo (respectivement, 1,60 vs 2,34), le taux d'épisodes d'exacerbation étant défini par  $\geq 3$  jours consécutifs avec des symptômes diurnes nécessitant la consommation de bêta-mimétiques,

l'administration de corticostéroïdes (oraux ou inhalés) ou une hospitalisation en raison de l'asthme. Le pourcentage de réduction du taux annuel d'épisodes d'exacerbation d'asthme était de 31,9 %, avec un IC à 95 % de [16,9 ; 44,1].

Dans une étude contrôlée contre placebo, réalisée chez des enfants 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. Aucune différence n'a été observée entre les patients traités par une dose de 4 mg de montélukast ou par le placebo, en termes du nombre d'épisodes d'asthme évoluant en une crise d'asthme, définis comme étant un épisode d'asthme nécessitant le recours à des soins de santé tels qu'une visite non planifiée chez le médecin, dans un service d'urgences ou à l'hôpital, ou le recours à un traitement oral, intraveineux ou intramusculaire par corticostéroïdes.

Chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans, l'efficacité du montélukast se base sur l'extrapolation de l'efficacité démontrée chez les patients asthmatiques âgés d'au moins 2 ans et sur des données pharmacocinétiques similaires, mais aussi en supposant que l'évolution de la maladie, la physiopathologie et l'effet du médicament sont sensiblement similaires entre ces populations.

Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été démontrée au cours d'une étude à court terme réalisée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans (réduction maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 %; temps de retour à une valeur de 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.

## 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 l'administration chez les adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64%.

La biodisponibilité orale et la  $C_{max}$  ne sont pas modifiées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles le comprimé pelliculé à 10 mg a été administré sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

Pour le comprimé à croquer à 5 mg, la  $C_{max}$  est atteinte deux heures après l'administration chez les 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 enfants de 2 à 5 ans, la  $C_{max}$  a été atteinte deux heures après administration. La  $C_{max}$  moyenne est 66 % supérieure à celle mesurée chez des adultes recevant un comprimé de 10 mg, tandis que la  $C_{min}$  est inférieure.

En cas d'administration à des adultes à jeun, la formulation de granulés à 4 mg est bioéquivalente au comprimé à croquer de 4 mg. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans, la  $C_{max}$  était atteinte 2 heures après administration de la forme granulée à 4 mg. La  $C_{max}$  était près de 2 fois plus élevée que chez les adultes recevant un comprimé à 10 mg. L'administration concomitante de compote de pommes ou d'un repas standard riche en graisses avec la formulation de granulés n'avait aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du montélukast, comme l'ont révélé les mesures des ASC (respectivement 1 225,7 contre 1 223,1 ng.h/ml, avec et sans compote de pommes, et respectivement 1 191,8 contre 1 148,5 ng.h/ml, avec et sans repas standard riche en graisses).

#### **Distribution**

Le montélukast se lie aux protéines plasmatiques à raison de plus de 99%. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est en moyenne de 8 à 11 litres. Des études menées chez les rats avec du montélukast radiomarqué indiquent une distribution minimale à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations du produit radiomarqué mesurées 24 heures après l'administration ont été faibles dans tous les autres tissus.

#### **Métabolisme**

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 responsable du métabolisme du montélukast. De plus, les cytochromes P450 3A4 et 2C9 peuvent y apporter une contribution mineure, bien qu'il ait été montré que l'itraconazole (un inhibiteur du CYP 3A4) ne change pas les données pharmacocinétiques du montélukast chez les sujets sains ayant reçu 10 mg de montélukast par jour. Sur la base des résultats in vitro obtenus sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montélukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montélukast est minimale.

**Elimination**

La clairance plasmatique moyenne du montélukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montélukast radiomarké, 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, cela indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement par voie biliaire.

**Caractéristiques chez les patients particuliers**

- Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.
- On n'a pas réalisé d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montélukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, on ne pense pas qu'il soit 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).
- Avec des doses élevées de montélukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte), on a observé une diminution du taux plasmatique de la théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg une fois par jour.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité chez l'animal, on a observé des modifications biochimiques sériques mineures de l'ALT, du glucose, du phosphore et des triglycérides, qui étaient de nature transitoire. Les signes de toxicité chez l'animal étaient une augmentation de l'excrétion salivaire, des symptômes gastro-intestinaux, des selles molles et un déséquilibre ionique. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique 17 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique 232 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique).

Dans les études animales, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni la performance reproductive lors d'expositions systémiques dépassant de plus de 24 fois celles observées en clinique. Une légère réduction du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans les études sur la fertilité des rates à la dose de 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique).

Dans les études menées chez les lapins, on a enregistré une incidence plus élevée d'ossification incomplète dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique

en clinique. Aucune anomalie n'a été observée chez le rat. Chez l'animal, le montélukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel. Aucun décès ne s'est produit chez les souris et les rats après administration orale unique de doses de montélukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15.000 mg/m<sup>2</sup> et 30.000 mg/m<sup>2</sup> chez les souris et les rats), la dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25.000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'homme (sur la base d'un patient adulte pesant 50 kg).

Le montélukast ne s'est pas montré 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 révélé ni mutagène lors des tests réalisés in vitro et in vivo, ni tumorigène dans les espèces de rongeurs.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (200 SD granules)  
Hydroxypropylcellulose (type SSL)  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durées de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur**

Sachet en feuille de Polyester/Aluminium/Polyéthylène.  
Boîte en carton contenant 14 sachets.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

## 7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

## 8. FABRICANT

Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.S.  
Gebze Organize Sanayi Bölgesi 1900 Sokak, No : 1904,  
41480 Gebze, Kocaeli, Turquie.

Formatted: English (United States)

## 9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH  
Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

## 10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Avril 2021 (rubrique 4.8/5.1/mise en pages)