

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ALUKON®
Montélukast

1.1 Dosage 5 mg

1.2 Forme pharmaceutique comprimé à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé à croquer contient 5 mg de montélukast sous forme de montélukast sodique.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à croquer contient 1,7 mg d'aspartam (E951).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Rose , rond, biconvexe.

4. DONNÉES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Alukon est indiqué comme traitement additif chez les patients 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 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.

Alukon est également indiqué 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 un enfant sous la surveillance d'un adulte.

Chez les patients âgés de 6 ans à 14 ans, la posologie préconisée est d'un (1) comprimé à croquer à 5 mg par jour, à prendre le soir.

Il conviendra de respecter un délai à distance des repas d'au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise alimentaire.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans ce groupe d'âge.

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 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.

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).

Alukon utilisé comme traitement préventif de l'asthme induit par l'effort

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.

Population pédiatrique

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

Ce médicament ne peut pas être donné aux enfants ayant des difficultés à prendre un comprimé à croquer.

Alukon 5 mg, comprimé à croquer ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité de montélukast à 5 mg chez les patients de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

Alukon granulés en sachet, dosés à 4 mg est disponible pour l'enfant de 6 mois à 5 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.

Sexe

La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.

Mode d'administration

Voie orale.

- Les comprimés doivent être mâchés avant d'être avalés.
- Alukon 5 mg comprimé à croquer devrait être pris 1 heure avant ou 2 heures après la 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

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.

Ce comprimé à croquer contient aspartam (E951). L'aspartam est hydrolysé dans le tube gastro-digestif lorsqu'il est ingéré par voie orale. L'un des principaux produits de l'hydrolyse est la phénylalanine.

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 (éthinyloestradiol/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 triméthoprim). 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.

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)
Affections du système nerveux	Céphalée	Céphalée
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	

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.

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 ¹	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation de la tendance hémorragique	Rare
	Thrombocytopénie	Très 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 ³)	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

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ² , nausées ² , vomissements ²	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 ²	Fréquent
	Ecchymoses, urticaire, prurit	Peu fréquent
	Angio-œdème	Rare
	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 ²	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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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 (CysLT₁) 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 CysLT₁ avec une grande affinité. Dans les études cliniques, le montélukast inhibe 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. 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 corticostéroïdes inhalés (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association bécloéthasone inhalée et montélukast versus bécloéthasone, pour respectivement : VEMS, 5,43 % versus 1,04 % ; consommation de bêta-mimétiques : -8,70 % versus 2,64 %). Comparé à la bécloéthasone 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 bécloéthasone (pourcentage de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast versus bécloéthasone, respectivement pour : VEMS, 7,49 % versus 13,3 % ; consommation de bêta-mimétiques : -28,8 % versus -43,89 %). Cependant, par rapport à la bécloéthasone, un pourcentage élevé de patients traités par montélukast ont obtenu des réponses cliniques similaires (par exemple 50 % des patients traités par bécloéthasone 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 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 par voie orale, le traitement par montélukast a entraîné une amélioration significative du contrôle de l'asthme par rapport au placebo (VEMS: 8,55 % versus -1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêta-mimétiques : -27,78 % versus 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

Population pédiatrique

Etudes d'efficacité et sécurité cliniques chez des enfants âgés de 6 ans à 14 ans

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 bêtamimétique 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]).

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.

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 radiomarké indiquent une distribution minimale à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations du produit radiomarké 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 adulte 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/m² et 30.000 mg/m² 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

Oxyde de fer rouge (E172)
Cellulose microcristalline
Mannitol
Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose , faiblement substituée
Aspartam (E951)
Essence de cerise noir
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

Blister, plaquette en aluminium/aluminium contenant 14 comprimés à croquer.
Boîte en carton contenant 28 comprimés à croquer.

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 4.4/ 4.8/mise en pages)