

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONTELUKAST BGR 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Montélukast..... 10 mg

Sous forme de montélukast sodique

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (49 mg par comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond et orangé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MONTELUKAST BGR est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta₂-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 BGR est indiqué pour l'asthme, MONTELUKAST BGR peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.

MONTELUKAST BGR est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus, asthmatiques, avec ou sans rhinite allergique saisonnière associée, la posologie préconisée est de 1 comprimé à 10 mg par jour le soir.

Recommandations générales

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

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

montélukast).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés, les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

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

Administration de MONTELUKAST BGR avec les autres traitements de l'asthme

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

Corticoïdes administrés par voie inhalée : MONTELUKAST BGR peut être ajouté au traitement en cours lorsque la corticothérapie inhalée et l'utilisation d'un bêta₂-mimétique de courte durée d'action « à la demande » pour le traitement des symptômes n'apportent pas un contrôle suffisant des symptômes. Le traitement par MONTELUKAST BGR ne doit pas se substituer brutalement à la corticothérapie par voie inhalée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

MONTELUKAST BGR ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 15 ans. La sécurité et l'efficacité de MONTELUKAST BGR chez les enfants de moins de 15 ans n'ont pas été établies.

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

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

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

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il conviendra d'avertir les patients que le 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 dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta₂-mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta₂-mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.

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

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

Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques dont fait partie le montélukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg?Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique.

Ces cas ont, parfois été associés à la réduction ou l'arrêt d'une corticothérapie orale.

Bien qu'il n'ait pas été établi de lien de causalité avec les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, les médecins doivent rester vigilants lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Le cas des patients développant de tels symptômes doit être réévalué ainsi que les traitements administrés.

Le traitement par 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 du montélukast (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent être graves 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.

Ce médicament contient du lactose Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le 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), terféndine, 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 les 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 des CYP 3A4, 2C8 et 2C9 comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.

Des études in vitro ont montré que le montélukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre 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 le montélukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple : paclitaxel, rosiglitazone, et répaglinide).

Des études in vitro ont montré que le montélukast est un substrat du CYP 2C8 et, dans 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 d'un facteur 4,4 fois. Aucun ajustement de la posologie habituelle du montélukast n'est nécessaire lors de l'administration concomitante du montélukast avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8 ; cependant, il convient de tenir compte du risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

MONTELUKAST BGR 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 un effet négligeable, voire inexistant, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

4.8. Effets indésirables

Le 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 une rhinite allergique saisonnière ;
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 enfants asthmatiques âgés de 6 à 14 ans.

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

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

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les quelques patients ayant reçu un traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans pour des adultes et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Classe de système d'organe	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures?	Très fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Augmentation du risque de saignement	Rare
	Thrombocytopénie	Très rare
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie	Peu fréquent
	Infiltration éosinophile hépatique	Très rare
Troubles psychiatriques	Rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant agressivité ou comportement hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (incluant irritabilité, fébrilité, tremblements [§])	Peu fréquent
	Troubles de l'attention, troubles de la mémoire, tic	Rare
	Hallucinations, désorientation, idées suicidaires avec tentatives de suicide, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie	Très rare

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

* Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base des essais cliniques : Très fréquent (? 1/10), Fréquent (? 1/100 ; < 1/10), Peu fréquent (? 1/1000 ; < 1/100), Rare (? 1/10 000, < 1000), Très rare (< 10 000)

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

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

§ Catégorie de fréquence : Rare

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montélukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montélukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les données cliniques et les résultats biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et les enfants. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas décrits.

Symptômes d'un surdosage

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

Traitement d'un surdosage

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

Aucune donnée permettant d'établir si le montélukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, code ATC : R03DC03.

Mécanisme d'action

Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl[?]leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro[?]asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl[?]leucotriènes (CysLT). Les récepteurs cystéinés de type I (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 (comme les éosinophiles et certaines cellules ciliées).

Les leucotriènes cystéinés (CysLT) interviennent dans la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique. Dans l'asthme, les effets médiés par les leucotriènes, comprennent la bronchoconstriction la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire et le recrutement des éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les leucotriènes cystéinés (CysLT) sont libérés à partir de la muqueuse nasale après une exposition allergénique aussi bien à la phase précoce qu'en phase tardive et sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. Lors des tests de provocation intranasale par les leucotriènes cystéinés, une augmentation de la résistance des voies aériennes nasales et des symptômes d'obstruction nasale a été observée.

Effets pharmacodynamiques

Le montélukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT1 avec une grande affinité.

Dans les études cliniques réalisées, 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 2 heures suivant l'administration orale de montélukast. L'ajout d'un bêta₂-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par montélukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de montélukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montélukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montélukast 10 mg en une prise par jour, a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 L/min contre 3,3 L/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de bêta₂-mimétique « à la demande » (26,1 % contre 4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montélukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montélukast contre béclométasone, concernant respectivement : le VEMS : 5,43 % contre 1,04 %; la consommation de bêta₂-mimétiques à la demande : 28,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 µg 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montélukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien qu'après 12 semaines un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta₂-mimétiques « à la demande » : 28,28 % contre 43,89 %).

Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montélukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométasone il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montélukast ont obtenu la même réponse).

Une étude clinique a été menée chez des patients asthmatiques adultes et adolescents âgés de 15 ans ou plus présentant une rhinite allergique saisonnière. Cette étude, a montré une

amélioration statistiquement significative du score symptomatique journalier de rhinite dans le groupe de patients traités par 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'éternuement, de démangeaison nasale) et du score symptomatique nocturne (moyenne des scores de congestion nasale au réveil, de difficultés d'endormissement et de réveil nocturne). L'évaluation globale de la rhinite allergique par le patient et par le médecin a été significativement améliorée comparée au placebo. Cette étude n'avait pas pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité sur l'asthme.

Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le 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 bêta₂-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 traité par le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude.

Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants (chute maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 % ; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou per os, le traitement par 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 bêta₂-mimétique, -27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le montélukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 heures (T_{max}) après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la C_{max} ne sont pas influencées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montélukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

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

Distribution

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

étaient faibles.

Biotransformation

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

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

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, ceci indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.

Patients à risque

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins : transaminases (ALAT), glucose, phosphore et triglycérides. Il a été également observé une augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, de selles molles et de perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique > 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique > 232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques allant jusqu'à 24 fois celles observées à la dose thérapeutique en clinique. Une légère baisse du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans des études sur la fertilité des rates à 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique). Dans les études menées chez les lapins, il a été mis en évidence une incidence plus importante d'ossification incomplète dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique.

humaine. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. Chez l'animal, le montélukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de doses de montélukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15 000 mg/m² et 30 000 mg/m² chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg). Le montélukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses 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. Le montélukast ne s'est pas révélé être carcinogène lors des études menées chez les rongeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY II Orange (alcool polyvinylique, talc, macrogol 4 000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 ou 200 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu?PVC/Aluminium).

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

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 300 639 9 6 : 7 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 640 0 9 : 10 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 1 6 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 2 3 : 20 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 3 0 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 4 7 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 6 1 : 56 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 7 8 : 84 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 8 5 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 640 9 2 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 550 231 3 5 : 98 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 550 231 4 2 : 140 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 550 231 6 6 : 200 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 550 233 0 2 : 49 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 550 233 1 9 : 50 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

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.

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

FARMEA

10 RUE BOUCHE THOMAS

ZAC D'ORGEMONT

49000 ANGERS

Ou

ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES S.A.

VIA COMPLUTENSE, 140

28805 ALCALA DE HENARES

MADRID

ESPAGNE

Ou

BLUEPHARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA S.A.

SAO MARTINHO DO BISPO

3045-016 COIMBRA

PORTUGAL

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du

PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Lactose monohydraté.....	49,0
mg	
Laurilsulfate de sodium.....	13,0
mg	
Croscarmellose sodique.....	26,0
mg	
Cellulose microcristalline.....	110,0
mg	
Stéarate de magnésium.....	1,1
mg	
OPADRY II Orange*	6,5
mg	
Pelliculage de l'Opadry II orange* : alcool polyvinylique, talc, macrogol 4 000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172).	
Pour un comprimé pelliculé.	

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONTELUKAST BGR 10 mg, comprimé pelliculé
Montelukast

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Montélukast..... 10 mg

Sous forme de montélukast sodique

Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 ou 200.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE vue et de PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

Exploitant

BIOGARAN
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code?barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}

SN : {numéro}

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) doit être conforme à l'arrêté d'application prévu au même article.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONTELUKAST BGR 10 mg, comprimé pelliculé
Montélukast

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.