

## **ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LE DOSAGE DES  
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS / LES  
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS  
MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Vienne Autriche	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Belgique	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Singulair	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Bulgarie	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 <sup>st</sup> fl. 1407 Sofia Bulgarie	Singulair	4 mg	Granules	Voie Orale	
Bulgarie	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 <sup>st</sup> fl. 1407 Sofia Bulgarie	Singulair	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Chypre	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	SINGULAIR	4 mg	Granules	Voie Orale	
Chypre	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
République tchèque	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays Bas	Singulair	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonie	Singulair Mini 4mg	4 mg	Granules	Voie Orale	
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonie	Singulair 4mg	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Pays-Bas	Singulair	4 mg	Granules	Voie Orale	
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Pays-Bas	Singulair	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Allemagne	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granules	Voie Orale	

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Allemagne	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grèce	Singulier	4 mg	Granules	Voie Orale	
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grèce	Singulier	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Hongrie	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Hongrie	Singulier	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	Singulier	4 mg	Granules	Voie Orale	
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	<i>Singulier</i>	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Irlande	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Royaume Uni	Singulier Paediatric	4 mg	Granules	Voie Orale	
Irlande	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Royaume Uni	Singulier Paediatric	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	SINGULAIR	4 mg	Granules	Voie Orale	
Italie	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pise Italie	MONTEGEN	4 mg	Granules	Voie Orale	
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	SINGULAIR	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Italie	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pise Italie	MONTEGEN	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Lettonie	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Lettonie	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granules	Voie Orale	
Lettonie	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Lituanie	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituanie	SINGULAIR MINI	4 mg	Granules	Voie Orale	

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Lituanie	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituanie	SINGULAIR	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	SINGULAIR MINI	4 mg	Granules	Voie Orale	
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Bruxelles Belgique	SINGULAIR	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Malte	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Royaume Uni	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granules	Voie Orale	
Malte	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Royaume Uni	Singulair Paediatric 4mg	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Pays-Bas	Singulair Kleuter	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	Singulair	4 mg	Granules	Voie Orale	

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	Singulair	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsovie Pologne	SINGULAIR 4	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granules	Voie Orale	
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Roumanie	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bucarest Roumanie	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granules	Voie Orale	

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Roumanie	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bucarest Roumanie	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Slovénie	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovénie	Singulair 4 mg zrnc	4 mg	Granules	Voie Orale	
Slovénie	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovénie	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Slovaquie	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Pays-Bas	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Espagne	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Espagne	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granules	Voie Orale	
Espagne	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Espagne	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg



<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	Singulair	4 mg	Granules	Voie Orale	
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Pays-Bas	Singulair	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the Royaume Uni	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granules	Voie Orale	
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume Uni	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4 mg	Comprimés à croquer	Voie Orale	4 mg

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE SINGULAIR ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

La présente procédure de saisine visait à harmoniser l'information produit concernant Singulair 4 mg comprimés à croquer et 4 mg granulés pour administration par voie orale, pour les indications ayant déjà été approuvées pour les enfants âgés de 2 à 5 ans et de 6 mois à 2 ans par des procédures de reconnaissance mutuelle (PRM), pour lesquelles la Finlande était l'État membre de référence. Simultanément, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a mis à jour le module 3 pour le mettre au format CTD (dossier technique commun), dans le cadre de la présente procédure de saisine.

Le principe actif des produits Singulair est le montélukast sodique. Il s'agit d'un antagoniste récepteur du leucotriène 1. Le montélukast sodique est utilisé comme traitement d'appoint (simultanément avec des stéroïdes inhalés) et pour la prévention de la bronchoconstriction induite par l'effort.

Des formulations à usage pédiatrique, 4 mg comprimés à croquer et 4 mg granulés pour administration par voie orale, sont disponibles depuis 2000 et 2002 respectivement. Depuis 2002, les indications de la PRM incluent également la monothérapie des formulations pédiatriques 4 mg pour le traitement de l'asthme léger dans des cas exceptionnels, c'est-à-dire lorsque les corticostéroïdes inhalés ne peuvent être utilisés.

Singulair 4 mg comprimés à croquer est disponible dans tous les États membres actuels (ainsi qu'en Islande et en Norvège) sauf en France, depuis l'autorisation octroyée par la PRM en 2000. Singulair 4 mg granulés pour administration par voie orale a été approuvé par 16 États membres (pas par l'Autriche, la Belgique, le Danemark, la France, la Hongrie, les Pays-Bas, la Pologne, la République slovaque, la République tchèque) par la PRM de 2002. L'Islande et la Norvège ont également octroyé une autorisation de mise sur le marché pour cette formulation.

#### Qualité

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des modules 3 harmonisés au format CTD pour Singulair 4 mg granulés et 4 mg comprimés à croquer. De plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a soumis une proposition de paragraphes chimico-pharmaceutiques harmonisés pour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice.

#### Harmonisation du RCP

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a choisi les paragraphes qui présentaient des divergences majeures et qui faisaient l'objet de l'harmonisation par la procédure de saisine. Tous les autres paragraphes des RCP seront harmonisés tels qu'ils ont été approuvés par la PRM.

Les paragraphes suivants des RCP ont été présentés pour harmonisation: 4.1 Indications thérapeutiques, 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 4.8 Effets indésirables et 6.3 Durée de conservation.

Les RCP proposés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché étaient ceux qui ont été approuvés par la PRM dans les «anciens» États membres et en République de Chypre, ainsi qu'en Islande. Les indications figurant dans ces RCP sont les plus restrictives de celles approuvées dans les États membres de l'Union européenne (UE) et sont autorisées dans la plupart des pays.

Par ailleurs, la dernière procédure de modification a été finalisée le 10 septembre 2007 et les RCP qui ont été approuvés alors sont dans le même esprit que les propositions du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché faites dans la présente saisine.

#### Efficacité clinique: utilisation en traitement d'appoint

Singulair est indiqué pour le traitement de l'asthme comme thérapie d'appoint chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans souffrant d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par des

corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les  $\beta$ -agonistes à courte durée d'action administrés «en fonction des besoins» n'assurent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni une documentation à l'appui de cette indication de 4 mg granulés pour administration par voie orale chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, basée sur les données pharmacocinétiques PN 136/138, les données PN 176 étayant la sécurité d'emploi, ainsi que sur l'extrapolation de l'efficacité à ce groupe d'âge de l'efficacité démontrée chez des enfants plus âgés (2 à 5 ans, 6 à 14 ans), conformément aux lignes directrices du document ICH E11. D'autres rapports sur l'efficacité issus de deux études cliniques (P176 et P072-02, réalisées en double aveugle, randomisées contre placebo, en groupes parallèles) ont été présentés pour les deux formulations 4 mg granulés pour administration par voie orale et comprimés à croquer. Le montélukast s'est avéré améliorer les variables de l'asthme, par comparaison au placebo. L'effet du montélukast sur l'asthme était modeste, mais constant sur l'ensemble de l'éventail de variables et analogue aux résultats obtenus dans le cadre d'études menées chez des adultes et d'autres enfants.

Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également fait référence à une demande originale concernant le comprimé pelliculé de 10 mg et le comprimé à croquer de 5 mg, qui présente les résultats de deux études cliniques contre placebo incluant plus de 1 600 patients adultes souffrant d'asthme léger à modéré. Le montélukast (10 mg une fois par jour au coucher) s'est avéré améliorer les fonctions respiratoires, réduire les symptômes de l'asthme et l'utilisation de  $\beta$ -agonistes, et améliorer la qualité de vie par comparaison au placebo. Dans trois études contrôlées contre un traitement actif réalisées chez près de 1 000 patients adultes souffrant d'asthme léger à modéré, l'effet du montélukast (10 mg une fois par jour) s'est avéré meilleur que celui obtenu avec le placebo, mais moins que celui obtenu avec le dipropionate de béclométhasone (400  $\mu$ g/jour).

Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également fait référence à une demande originale concernant le comprimé à croquer de 5 mg présentant les résultats d'une étude menée chez 336 patients pédiatriques (âgés de 6 à 14 ans). Le montélukast (5 mg une fois par jour) s'est avéré exercer un effet anti-asthmatique plus intense que l'effet obtenu avec le placebo. Cependant, il n'y avait pas de données issues d'études comparant le montélukast à des traitements actifs chez les patients pédiatriques.

Les données d'efficacité obtenues chez des enfants âgés de 6 mois à 2 ans n'étant pas considérées comme très solides, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a requis que le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché donne des instructions plus détaillées dans le paragraphe 4.2 sur la manière dont l'effet du traitement doit être surveillé et évalué. La révision ci-après du paragraphe 4.2 du RCP de Singulair 4 mg granulés pour administration par voie orale a finalement été acceptée:

*Les données d'efficacité issues d'essais cliniques menés chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans présentant un asthme persistant sont limitées. Les patients doivent être évalués après 2 à 4 semaines quant à leur réponse au montélukast. Le traitement doit être interrompu si une absence de réponse est observée.*

Par la suite, le paragraphe 4.4 du RCP de Singulair 4 mg granulés pour administration par voie orale a été révisé pour inclure les termes suivants:

*Le diagnostic de l'asthme persistant chez de très jeunes enfants (6 mois à 2 ans) doit être posé par un pédiatre ou un pneumologue.*

À la suite de minutieuses délibérations, le CHMP a estimé que les données cliniques présentées à l'appui du traitement d'appoint chez de très jeunes enfants sont suffisantes pour une autorisation, compte tenu que cette formulation a été approuvée pour une utilisation chez des enfants âgés de 6 mois à 2 ans dans près de 52 pays, incluant 17 des 27 États membres de l'UE (première approbation en 2002), plus l'Islande et la Norvège. Lors d'un vote de tendance après les explications orales du demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la majorité des membres du CHMP (26+2 votes positifs, 3 votes négatifs) s'est prononcée en faveur de l'acceptation de l'indication telle que

proposée par le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, incluant le traitement de très jeunes patients (âgés de 6 mois à 2 ans) lorsque le diagnostic d'asthme persistant a été établi.

Par conséquent, le CHMP a accepté l'indication proposée ci-après pour la formulation 4 mg comprimés à croquer:

*«SINGULAIR est indiqué pour le traitement de l'asthme comme thérapie d'appoint chez les patients âgés de 2 à 5 ans souffrant d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les  $\beta$ -agonistes à courte durée d'action administrés «en fonction des besoins» n'assurent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme».*

Le CHMP a accepté l'indication proposée ci-après pour la formulation 4 mg granulés pour administration par voie orale:

*«SINGULAIR est indiqué pour le traitement de l'asthme comme thérapie d'appoint chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans souffrant d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les  $\beta$ -agonistes à courte durée d'action administrés «en fonction des besoins» n'assurent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme».*

#### Efficacité clinique: monothérapie pour l'asthme

Singulair peut également être une alternative de traitement aux corticostéroïdes à faibles doses pour les patients (4 mg granulés pour administration par voie orale, comprimés à croquer: âgés de 2 à 5 ans) présentant un asthme persistant léger, qui n'ont pas d'antécédents récents de graves crises d'asthme ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale et qui ont démontré qu'ils ne sont pas capables d'utiliser des corticostéroïdes inhalés.

Deux études de longue durée ont été présentées à l'appui de l'indication de monothérapie. Toutes deux étaient des études en double aveugle, randomisées, en groupes parallèles. L'étude P910 (durée de traitement de 52 semaines) a été menée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans, l'étude P907 chez des patients âgés de 2 à 6 ans. Les résultats de l'étude P910 suggèrent qu'avec le montélukast, il est possible d'obtenir un rapport bénéfices/risques dans le traitement de l'asthme persistant pédiatrique léger à modéré aussi bon qu'avec la fluticasone inhalée. L'effet du traitement par le montélukast est plus faible que celui obtenu avec la fluticasone, mais la différence est suffisamment petite pour être cliniquement non significative et elle peut être compensée par une meilleure adhésion au traitement du fait d'une administration de montélukast par voie orale une fois par jour, au lieu de deux fois par jour pour l'inhalation de fluticasone. L'absence d'effet sur la vitesse de la croissance est également un bénéfice pour montélukast. Les résultats de l'étude P907 ont montré une efficacité supérieure à celle du placebo.

Étant donné l'absence de résultats d'efficacité pour cette indication chez les patients de moins de 2 ans, le CHMP a consulté le comité pédiatrique (PDCO) en ce qui concerne l'extrapolation des données issues d'études menées chez des patients pédiatriques plus âgés, pour évaluer le rapport sécurité/efficacité du montélukast chez de très jeunes patients pédiatriques. En fondant sa décision sur le manuel pédiatrique de l'initiative mondiale de lutte contre l'asthme (*Global Initiative for Asthma*, GINA) de 2006 et sur une intervention d'experts, le PDCO a conclu qu'en raison d'une insuffisance de données concernant les patients âgés de 6 mois à 2 ans souffrant d'asthme, les données pharmacocinétiques de patients âgés de 2 à 5 ans diagnostiqués comme asthmatiques ne peuvent être extrapolées à des patients plus jeunes, âgés de 6 mois à 2 ans, présentant les mêmes symptômes. La respiration sifflante observée dans le groupe d'âge inférieur pourrait être attribuée à un certain nombre de diagnostics (infection virale, bronchiolite RSV ou premiers symptômes de l'asthme classique). Par conséquent, le PDCO a exprimé la nécessité de mener des études pour définir avec précision la population de patients qui doit recevoir le montélukast sodique pour le traitement de l'asthme persistant léger.

Cependant, le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché cherche seulement à maintenir l'indication du montélukast en tant que monothérapie pour l'asthme persistant léger à modéré chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. Par conséquent, le CHMP a accepté l'indication ci-après

proposée pour les formulations 4 mg comprimés à croquer et 4 mg granulés pour administration par voie orale:

*«Singular peut également être une alternative aux corticostéroïdes inhalés à faibles doses pour les patients âgés de 2 à 5 ans souffrant d'asthme persistant léger, qui n'ont pas d'antécédents récents de graves crises d'asthme ayant nécessité une utilisation de corticostéroïdes par voie orale et qui ont démontré qu'ils ne sont pas capables d'utiliser des corticostéroïdes inhalés».*

#### Efficacité clinique: asthme induit par l'effort

Singular est également indiqué pour la prophylaxie de l'asthme dont la composante prédominante est la bronchoconstriction induite par l'effort.

Dans le cadre d'études randomisées, en double aveugle, il a également été montré que l'effet anti-asthmatique du montélukast peut être démontré contre l'asthme induit par l'effort chez les adultes. Cet effet a été observé sur 12 semaines de traitement. Il n'y avait pas de différences liées au sexe ou à la race concernant l'effet. Une petite étude incluant 27 patients pédiatriques a également montré que le montélukast semble protéger les patients pédiatriques contre la bronchoconstriction induite par l'effort. Cette indication, s'agissant de patients pédiatriques plus jeunes, est largement basée sur ces données tenant compte des propriétés pharmacocinétiques du montélukast (absorption rapide) et des données obtenues chez des adultes montrant que l'effet apparaît rapidement.

Étant donné que la restriction d'activité due à l'asthme est difficile à évaluer chez de très jeunes enfants (âgés de moins de 2 ans), le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a modifié l'indication pour préciser qu'elle ne s'applique qu'à des enfants âgés de 2 ans ou plus. Par conséquent, l'indication finale révisée pour les formulations 4 mg comprimés à croquer et 4 mg granulés pour administration par voie orale est la suivante:

*«Singular est également indiqué chez des enfants âgés de 2 ans ou plus, pour la prophylaxie de l'asthme dont la composante prédominante est la bronchoconstriction induite par l'effort».*

De plus, le CHMP a requis que le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché donne des instructions plus détaillées dans le paragraphe 4.2 sur la manière dont l'effet du traitement doit être surveillé et évalué. Les termes suivants ont dès lors été acceptés pour le paragraphe 4.2, 4 mg comprimés à croquer et 4 mg granulés pour administration par voie orale:

*«SINGULAIR en tant que prophylaxie de l'asthme pour les patients âgés de 2 à 5 ans, chez lesquels la composante prédominante est la bronchoconstriction induite par l'effort.  
Chez les patients âgés de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation prédominante de l'asthme persistant nécessitant un traitement par des corticostéroïdes inhalés. Les patients doivent être évalués après 2 à 4 semaines de traitement par le montélukast. Si une réponse satisfaisante n'est pas obtenue, une thérapie complémentaire ou différente doit être envisagée».*

#### **MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

Considérant que:

- l'objet de la saisine était l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage, de la notice et du module 3;
- les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et le module 3 proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation soumise et de la discussion scientifique menée au sein du comité;

- le CHMP a conclu que l'autorisation de mise sur le marché pouvait être harmonisée pour Singulair 4 mg granulés (précédemment connu sous le nom de granulés pour administration par voie orale) pour des patients âgés de 6 mois à 5 ans pour les indications suivantes:

- SINGULAIR est indiqué pour le traitement de l'asthme comme thérapie d'appoint chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans souffrant d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les  $\beta$ -agonistes à courte durée d'action administrés «en fonction des besoins» n'assurent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme;
- SINGULAIR peut également être une alternative de traitement aux corticostéroïdes à faibles doses pour les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger, qui n'ont pas d'antécédents récents de graves crises d'asthme ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale et qui ont démontré qu'ils ne sont pas capables d'utiliser des corticostéroïdes inhalés (voir paragraphe 4.2);
- SINGULAIR est également indiqué chez des enfants âgés de 2 ans ou plus pour la prophylaxie de l'asthme dont la composante prédominante est la bronchoconstriction induite par l'effort;

- le CHMP a conclu que l'autorisation de mise sur le marché pouvait être harmonisée pour Singulair 4 mg comprimés à croquer pour les patients âgés de 2 à 5 ans pour les indications suivantes:

- SINGULAIR est indiqué pour le traitement de l'asthme comme thérapie d'appoint chez les patients âgés de 2 à 5 ans souffrant d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés et chez lesquels les  $\beta$ -agonistes à courte durée d'action administrés «en fonction des besoins» n'assurent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme;
- SINGULAIR peut également être une alternative de traitement aux corticostéroïdes à faibles doses pour les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger, qui n'ont pas d'antécédents récents de graves crises d'asthme ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale et qui ont démontré qu'ils ne sont pas capables d'utiliser des corticostéroïdes inhalés (voir paragraphe 4.2);
- SINGULAIR est également indiqué chez des enfants âgés de 2 ans ou plus pour la prophylaxie de l'asthme dont la composante prédominante est la bronchoconstriction induite par l'effort.

Le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent en annexe III pour Singulair et dénominations associées (voir annexe I).

**ANNEXE III**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,  
ETIQUETAGE ET NOTICE**



## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**SINGULAIR 4 mg, granules**

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un sachet de granules contient du montelukast sodique, équivalent à 4 mg de montelukast.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Granules.

Granules blancs.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

SINGULAIR est indiqué en traitement additif chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

SINGULAIR 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).

SINGULAIR est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Ce médicament doit être administré à l'enfant sous la surveillance d'un adulte. Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, la posologie préconisée est de 1 sachet de granules à 4 mg par jour le soir. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Les données d'efficacité à partir d'essais cliniques réalisés chez l'enfant de 6 mois à 2 ans présentant un asthme persistant sont limitées. La réponse au traitement par le montelukast doit être évaluée après 2 à 4 semaines, le traitement doit être interrompu devant l'absence de réponse. SINGULAIR 4 mg, granules ne doit pas être utilisée chez les enfants en dessous de 6 mois.

#### *Administration des granules SINGULAIR :*

Les granules SINGULAIR peuvent être administrés directement dans la bouche ou mélangés avec une cuillère de nourriture de préférence semi-liquide froide ou à température ambiante (compote de pommes, glace, carottes et riz par exemple). Le sachet ne doit être ouvert qu'au moment de la prise. Après ouverture, la dose complète de granules de SINGULAIR doit être administrée immédiatement (dans les 15 minutes). S'ils sont mélangés à de la nourriture, les granules de SINGULAIR ne doivent pas être conservés en vue d'une administration ultérieure. Les granules de SINGULAIR ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Cependant, des boissons peuvent être prises après administration. Les granules SINGULAIR peuvent être administrés sans tenir compte du moment de l'ingestion alimentaire.

*Recommandations générales* : l'effet thérapeutique de SINGULAIR sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez 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.

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

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

*SINGULAIR utilisé comme traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans* :

Chez les enfants de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation prédominante d'un asthme persistant qui nécessite un traitement par corticoïdes inhalés. La réponse au traitement par le montelukast devra être évaluée après 2 à 4 semaines. Si l'effet est insuffisant, un traitement complémentaire ou différent devra être envisagé;

*Administration de SINGULAIR avec les autres traitements de l'asthme* :

Lorsque SINGULAIR 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).

Des comprimés pelliculés dosés à 10 mg sont disponibles pour l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans.

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

Des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont disponibles en alternative aux granules pour les enfants de 2 à 5 ans.

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Chez les très jeunes enfants (6 mois à 2 ans), l'avis d'un pédiatre ou d'un pneumologue est requis pour établir le diagnostic d'asthme persistant.

Il conviendra d'avertir les patients que le montelukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta-2-mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.

Il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.

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

Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montelukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont souvent, mais pas toujours, été décrits lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. L'imputabilité des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes dans l'émergence de syndrome de Churg-Strauss ne peut ni être affirmée ni être exclue. 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.

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

Le montelukast peut être administré avec les autres traitements habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montelukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, digoxine et warfarine.

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

Des études *in vitro* ont montré que le montelukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montelukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montelukast sur le CYP 2C8 *in vivo*. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montelukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple, paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### *Utilisation pendant la 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.

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

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

##### *Utilisation pendant l'allaitement*

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

SINGULAIR ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire.

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

Il n'est pas attendu que le montelukast ait un effet sur l'aptitude d'un patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, dans de très rares cas, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

#### 4.8 Effets indésirables

Le montelukast a été étudié au cours d'essais cliniques comme suit :

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

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

Classes organiques	Adultes 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)	Enfants âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines ; n = 461) (une étude de 48 semaines ; n = 278)	Enfants âgés de 6 mois à 2 ans (une étude de 6 semaines ; n = 175)
Troubles neurologiques	céphalées	Céphalées		hyperkinésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				asthme
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales		douleurs abdominales	diarrhée
Manifestations cutanées et sous-cutanées				dermatite eczémateuse rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			soif	

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.

Au total, 502 enfants de 2 à 5 ans ont été traités par montelukast 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 modifié non plus chez ces patients ayant reçu un traitement prolongé.

Le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les enfants de 6 mois à 2 ans ayant reçu un traitement allant jusqu'à 3 mois.

Après la mise sur le marché, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

**Troubles hématologiques et lymphatiques :** augmentation du risque de saignements.

**Troubles du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, infiltration éosinophile du foie.

**Troubles psychiatriques** : cauchemars ou rêves anormaux, hallucinations, insomnie, hyperactivité psychomotrice (fébrilité, irritabilité, agitation y compris comportement agressif, et tremblements), dépression, idées suicidaires avec tentatives de suicide (dans des cas très rares).

**Troubles neurologiques** : étourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions.

**Troubles cardiaques** : palpitations.

**Troubles digestifs** : diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, nausées, vomissements.

**Troubles hépatobiliaires** : augmentation des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT), cholestase hépatique.

**Manifestations cutanées et sous-cutanées** : angio-œdème, ecchymoses, urticaire, prurit, rash cutané, érythème noueux.

**Manifestations musculo-squelettiques et du tissu conjonctival** : arthralgies, myalgies et crampes musculaires.

**Manifestations générales** : asthénie/fatigue, malaise, œdème.

De très rares cas de syndrome de Churg-Strauss ont été rapportés chez des patients asthmatiques traités par le montelukast (voir rubrique 4.4).

## 4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montelukast. Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montelukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montelukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 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. Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montelukast, incluant : douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique** : Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes  
**Code ATC** : R03DC03

Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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) présents dans les voies aériennes respiratoires de l'Homme où ils induisent un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de la perméabilité vasculaire et du recrutement des éosinophiles.

Le montelukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT<sub>1</sub> avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé 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 de montelukast. L'ajout d'un bêta-2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montelukast. Le traitement par montelukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique.

Comparativement au placebo, l'administration de montelukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montelukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration. Chez les adultes et les enfants et adolescents de 2 à 14 ans, le montelukast, comparé au placebo, a diminué le taux d'éosinophiles mesuré dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

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

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montelukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométhasone inhalée et montelukast contre béclométhasone, concernant respectivement : le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêta-mimétiques à la demande : -8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométhasone par voie inhalée (200 µg 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montelukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien qu'après 12 semaines un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométhasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montelukast contre la béclométhasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » : -28,28 % contre -43,89 %). Cependant, comparé à la béclométhasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montelukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométhasone, il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montelukast ont obtenu la même réponse).

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

Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montelukast (5 mg/jour) à celle de la fluticasone inhalée (200 µg/jour) 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 montelukast 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 montelukast et de 60,9 % à 86,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes de -2,8 % (IC 95 % = [-4,7 % ; -0,9 %]) était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique prédéfinies.

Le montelukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis dans l'étude pour évaluer le contrôle de l'asthme au cours des 12 mois de traitement :

La moyenne des VEMS a augmenté de 1,83 L à 2,09 L dans le groupe montelukast et de 1,85 L à 2,14 L dans le groupe fluticasone. La différence entre l'augmentation moyenne du VEMS dans les groupes montelukast et fluticasone, établie par la méthode des moindres carrés, était de - 0,02 L (IC 95 % = [- 0,06 L ; 0,02 L]).

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 montelukast 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 montelukast et de 38,5 % à 12,8 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les 2 groupes sur ce critère : 2,7 % (IC 95 % = [0,9 ; 4,5]) était significative (méthode des moindres carrés).

Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par la nécessité soit d'une corticothérapie orale, soit d'une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit d'une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montelukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone, le *odds-ratio* marquant une différence significative entre les 2 groupes : valeur = 1,38 ; (IC 95 % = [1,04 ; 1,84]).

Le pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes systémiques durant l'étude (pour la majorité par voie orale) était de 17,8 % dans le groupe montelukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence entre les deux groupes était significative : 7,3 % (IC 95 % = [2,9 ; 11,7]) (méthode des moindres carrés).

Dans une étude de 12 semaines menée chez des enfants de 2 à 5 ans, contrôlée contre placebo, le montelukast 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 montelukast a amélioré les symptômes diurnes (y compris toux, sifflement, difficulté à respirer et limitation de l'activité) et nocturnes par rapport au placebo. Le montelukast a également permis la diminution de la consommation de bêta-2-mimétiques "à la demande" et le recours aux corticoïdes administrés en cas d'aggravation de l'asthme, par rapport au placebo. Les patients recevant le montelukast ont eu plus de jours sans asthme que ceux sous placebo. L'effet du traitement a été obtenu dès la première prise.

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 montelukast 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 soit l'utilisation de bêta-2-mimétiques ou de corticoïdes (par voie orale ou inhalée), soit une hospitalisation en raison de l'asthme. Le pourcentage annuel d'épisodes d'exacerbation d'asthme a diminué de 31,9 % (IC 95 % = [16,9 ; 44,1]).

L'efficacité du montelukast chez les enfants de 6 mois à 2 ans est basée sur l'extrapolation de l'efficacité démontrée chez les patients âgés de 2 ans et plus souffrant d'asthme, et sur la similarité des données de pharmacocinétique, en supposant que l'évolution de la maladie, la physiopathologie et l'effet du médicament sont sensiblement identiques entre ces populations.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par montelukast contre 32,40 % dans le groupe traité par le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants de 6 à 14 ans (diminution maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 % ; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.



Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou *per os*, le traitement par montelukast a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme (VEMS +8,55 % contre -1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêta-mimétique, -27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

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

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

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 moyenne des  $C_{max}$  est de 66 % supérieure à celle retrouvée chez les adultes après administration d'un comprimé à 10 mg alors que la moyenne des  $C_{min}$  est inférieure.

Administrée à des adultes à jeun, la forme granules 4 mg s'est montrée bioéquivalente à la forme comprimés à croquer 4 mg. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans, la  $C_{max}$  était atteinte 2 heures après administration de la forme granules à 4 mg. La  $C_{max}$  était près de 2 fois plus élevée que chez les adultes recevant un comprimé à 10 mg. La co-administration de compote de pommes ou d'un repas standard riche en graisses n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du montelukast en granules comme l'ont montré les mesures des aires sous courbes des concentrations plasmatiques (ASC) mesurées : 1225,7 vs 1223,1 ng.h/mL, respectivement avec et sans compote, et 1191,8 vs 1148,5 ng.h/mL, respectivement avec et sans repas standard riche en graisses.

### *Distribution*

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

### *Biotransformation*

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

Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains révèlent que les cytochromes P450 3A4, 2A6 et 2C9 sont impliqués dans le métabolisme du montelukast. D'après d'autres résultats obtenus *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montelukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montelukast est minimale.

### *Elimination*

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

#### *Patients à risque*

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

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de doses de montelukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15000 mg/m<sup>2</sup> et 30000 mg/m<sup>2</sup> chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).

Le montelukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses supérieures à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Hyprolose (E463)  
Stéarate de magnésium.

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Conditionné en sachets (polyéthylène/aluminium/polyester), boîte de 7, 20, 28 et 30 sachets.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer**

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un comprimé à croquer contient du montelukast sodique, équivalent à 4 mg de montelukast.

*Excipient* : 1,2 mg d'aspartam (E951) par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à croquer.

Rose, ovale, biconvexe, avec SINGULAIR gravé sur une face, MSD 711 sur l'autre.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

SINGULAIR est indiqué en traitement additif chez les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

SINGULAIR 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).

SINGULAIR est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Ce médicament doit être administré à l'enfant sous la surveillance d'un adulte. Une présentation en granules est disponible pour les enfants ayant des difficultés à ingérer les comprimés à croquer (voir RCP SINGULAIR 4 mg, granules). Chez l'enfant de 2 à 5 ans, la posologie préconisée est de 1 comprimé à croquer à 4 mg par jour le soir. Il conviendra de respecter un certain délai à distance des repas d'au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise alimentaire. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge. SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

*Recommandations générales* : l'effet thérapeutique de SINGULAIR sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez 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.

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

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

*SINGULAIR utilisé en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans :*

Chez les enfants de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation prédominante d'un asthme persistant qui nécessite un traitement par corticoïdes inhalés. La réponse au traitement par le montelukast devra être évaluée après 2 à 4 semaines. Si l'effet est insuffisant, un traitement complémentaire ou différent devra être envisagé.

*Administration de SINGULAIR avec les autres traitements de l'asthme :*

Lorsque SINGULAIR 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).

Des comprimés pelliculés dosés à 10 mg sont disponibles pour l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans.

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

Des granules dosés à 4 mg sont disponibles pour les enfants de 6 mois à 5 ans.

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il conviendra d'avertir les patients que le montelukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta-2-mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.

Il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.

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

Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montelukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont souvent, mais pas toujours, été décrits lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. L'imputabilité des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes dans l'émergence de syndrome de Churg-Strauss ne peut ni être affirmée ni être exclue. 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.

SINGULAIR contient de l'aspartam, source de phénylalanine. En cas de phénylcétonurie, il convient de prendre en compte l'apport de 0,674 mg de phénylalanine par comprimé de 4 mg.

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

Le montelukast peut être administré avec les autres traitements habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montelukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, digoxine et warfarine.

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

Des études *in vitro* ont montré que le montelukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montelukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montelukast sur le CYP 2C8 *in vivo*. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montelukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple, paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### *Utilisation pendant la 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.

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

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

##### *Utilisation pendant l'allaitement*

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

SINGULAIR ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire.

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

Il n'est pas attendu que le montelukast ait un effet sur l'aptitude d'un patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, dans de très rares cas, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

## 4.8 Effets indésirables

Le montelukast a été étudié au cours d'essais cliniques comme suit :

- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 patients adultes âgés de 15 ans et plus,
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 enfants âgés de 6 à 14 ans, et
- en comprimés à croquer à 4 mg chez 851 enfants âgés de 2 à 5 ans.

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

Classes organiques	Adultes 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)	Enfants âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines ; n = 461) (une étude de 48 semaines ; n = 278)
Troubles neurologiques	céphalées	céphalées	
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales		douleurs abdominales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			soif

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.

Au total, 502 enfants de 2 à 5 ans ont été traités par montelukast 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.

Après la mise sur le marché, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

**Troubles hématologiques et lymphatiques :** augmentation du risque de saignements.

**Troubles du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, infiltration éosinophile du foie.

**Troubles psychiatriques :** cauchemars ou rêves anormaux, hallucinations, insomnie, hyperactivité psychomotrice (fièvre, irritabilité, agitation y compris comportement agressif, et tremblements), dépression, idées suicidaires avec tentatives de suicide (dans des cas très rares).

**Troubles neurologiques :** étourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions.

**Troubles cardiaques :** palpitations.

**Troubles digestifs :** diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, nausées, vomissements.

**Troubles hépatobiliaires :** augmentation des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT), cholestase hépatique.

**Manifestations cutanées et sous-cutanées :** angio-œdème, ecchymoses, urticaire, prurit, rash cutané, érythème noueux.

**Manifestations musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** arthralgies, myalgies et crampes musculaires.

**Manifestations générales :** asthénie/fatigue, malaise, œdème.

De très rares cas de syndrome de Churg-Strauss ont été rapportés chez des patients asthmatiques traités par le montelukast (voir rubrique 4.4).

#### **4.9 Surdosage**

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montelukast. Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montelukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montelukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 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. Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montelukast, incluant : douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

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

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

##### **Classe pharmacothérapeutique :**

Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes

**Code ATC :** R03DC03

Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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) présents dans les voies aériennes respiratoires de l'Homme où ils induisent un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de la perméabilité vasculaire et du recrutement des éosinophiles.

Le montelukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT<sub>1</sub> avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé 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 de montelukast. L'ajout d'un bêta-2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montelukast. Le traitement par montelukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique.

Comparativement au placebo, l'administration de montelukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montelukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration. Chez les adultes et les enfants et adolescents de 2 à 14 ans, le montelukast, comparé au placebo, a diminué le taux d'éosinophiles mesuré dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montelukast 10 mg en une prise par jour, a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit



expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 L/min contre 3,3 L/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de bêta-2-mimétiques «à la demande» (-26,1 % contre -4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montelukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montelukast contre béclométasone, concernant respectivement : le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêta-mimétiques à la demande : -8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 µg 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montelukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien qu'après 12 semaines un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montelukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta-2-mimétiques «à la demande» : -28,28 % contre -43,89 %). Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montelukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométasone, il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montelukast ont obtenu la même réponse).

Dans une étude de 12 semaines menée chez des enfants de 2 à 5 ans, contrôlée contre placebo, le montelukast 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 montelukast a amélioré les symptômes diurnes (y compris toux, sifflement, difficulté à respirer et limitation de l'activité) et nocturnes par rapport au placebo. Comparé au placebo, le montelukast a également permis la diminution de la consommation de bêta-2-mimétiques "à la demande" et le recours aux corticoïdes administrés en cas d'aggravation de l'asthme. Les patients recevant le montelukast ont eu plus de jours sans asthme que ceux sous placebo. L'effet du traitement a été obtenu dès la première prise.

Dans une étude de 12 mois, contrôlée contre placebo, chez des enfants de 2 à 5 ans présentant un asthme léger avec des épisodes d'exacerbation, le montelukast 4 mg administré en une prise par jour a diminué de façon significative ( $p \leq 0,001$ ) 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 soit l'utilisation de bêta-2-mimétiques ou de corticoïdes (par voie orale ou inhalée), soit une hospitalisation en raison de l'asthme. Le pourcentage annuel d'épisodes d'exacerbation d'asthme a diminué de 31,9 % (IC 95 % = [16,9 ; 44,1]).

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

Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montelukast (5 mg/jour) à celle de la fluticasone inhalée (200 µg/jour) 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 montelukast 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 montelukast et de 60,9 % à 86,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes de -2,8 % (IC 95 % = [-4,7 % ; -0,9 %]) était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique

prédéfinies. Le montelukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis dans l'étude pour évaluer le contrôle de l'asthme au cours des 12 mois de traitement : La moyenne des VEMS a augmenté de 1,83 L à 2,09 L dans le groupe montelukast et de 1,85 L à 2,14 L dans le groupe fluticasone. La différence entre l'augmentation moyenne du VEMS dans les groupes montelukast et fluticasone, établie par la méthode des moindres carrés, était de - 0,02 L (IC 95 % = [- 0,06 L ; 0,02 L]). 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 montelukast 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 montelukast et de 38,5 % à 12,8 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les 2 groupes sur ce critère : 2,7 % (IC 95 % = [0,9 ; 4,5]) était significative (méthode des moindres carrés). Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par la nécessité soit d'une corticothérapie orale, soit d'une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit d'une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montelukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone, le *odds-ratio* marquant une différence significative entre les 2 groupes : valeur = 1,38 ; (IC 95 % = [1,04 ; 1,84]). Le pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes systémiques durant l'étude (pour la majorité par voie orale) était de 17,8 % dans le groupe montelukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence entre les deux groupes était significative : 7,3 % (IC 95 % = [2,9 ; 11,7]) (méthode des moindres carrés).

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par montelukast contre 32,40 % dans le groupe traité par le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants de 6 à 14 ans (diminution maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 % ; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou *per os*, le traitement par montelukast a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme (VEMS +8,55 % contre -1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêta-mimétique, -27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

Le montelukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne (*C<sub>max</sub>*) est atteinte 3 heures (*T<sub>max</sub>*) après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la *C<sub>max</sub>* ne sont pas influencées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montelukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

Avec les comprimés à croquer à 5 mg, la *C<sub>max</sub>* 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.

Après administration à jeun d'un comprimé à croquer à 4 mg chez des enfants de 2 à 5 ans, la *C<sub>max</sub>* a été observée deux heures après administration. La moyenne des *C<sub>max</sub>* est de 66 % supérieure à celle retrouvée chez les adultes après administration d'un comprimé à 10 mg alors que la moyenne des *C<sub>min</sub>* est inférieure.

### *Distribution*

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

### *Biotransformation*

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

Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains révèlent que les cytochromes P450 3A4, 2A6 et 2C9 sont impliqués dans le métabolisme du montelukast. D'après d'autres résultats obtenus *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montelukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montelukast est minimale.

### *Elimination*

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

### *Patients à risque*

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

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de doses de montelukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15000 mg/m<sup>2</sup> et 30000 mg/m<sup>2</sup> chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).

Le montelukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses supérieures à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Cellulose microcristalline  
Hyprolose (E463)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Croscarmellose sodique  
Arôme cerise  
Aspartam (E951)  
Stéarate de magnésium.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

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

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide/PVC/aluminium).

- Plaquettes thermoformées, boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 et 200 comprimés.
- Plaquettes thermoformées (unidoses) : boîte de 49, 50 et 56 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

## **ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**SINGULAIR 4 mg, granules - Etui extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**SINGULAIR 4 mg, granules**  
montelukast  
Pour les enfants de 6 mois à 5 ans

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un sachet de granules contient du montelukast sodique, équivalent à 4 mg de montelukast.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granules  
7 x 1 sachet  
20 x 1 sachet  
28 x 1 sachet  
30 x 1 sachet

**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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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



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

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

SINGULAIR 4 mg granules.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**SINGULAIR 4 mg, granules - Sachet**

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

SINGULAIR 4 mg, granules  
montelukast

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

1 sachet

**6. AUTRES**

{Nom du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché}  
[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**  
**SINGULAIR 4 mg, comprimé - Etui extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer**  
montelukast  
Pour les enfants de 2 à 5 ans

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un comprimé à croquer contient du montelukast sodique, équivalent à 4 mg de montelukast.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de l'aspartam (E 951). Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 comprimés à croquer.

**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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

SINGULAIR 4 mg.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**SINGULAIR 4 mg, comprimé - Plaquettes thermoformées**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer  
montelukast

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

[A compléter au niveau national]

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

## **NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### SINGULAIR 4 mg, granules montelukast

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que SINGULAIR et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner SINGULAIR
3. Comment prendre SINGULAIR
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SINGULAIR
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE SINGULAIR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

SINGULAIR est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes qui bloque des substances appelées leucotriènes. Les leucotriènes provoquent un rétrécissement et un œdème des voies aériennes dans les poumons. En bloquant les leucotriènes, SINGULAIR améliore les symptômes de l'asthme et contribue au contrôle de l'asthme.

Votre médecin a prescrit SINGULAIR pour traiter l'asthme de votre enfant, pour prévenir les symptômes d'asthme le jour et la nuit.

- SINGULAIR est indiqué chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans insuffisamment contrôlés par leur traitement et qui nécessitent l'ajout d'un traitement complémentaire.
- SINGULAIR peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés chez les patients âgés de 2 à 5 ans qui n'ont pas pris récemment de corticoïdes par voie orale pour leur asthme et qui montrent une incapacité à l'utilisation de la voie inhalée pour administrer des corticoïdes.
- SINGULAIR est également indiqué en prévention des symptômes d'asthme déclenchés par l'effort chez les enfants de 2 ans et plus.

Votre médecin déterminera comment SINGULAIR doit être utilisé en fonction des symptômes et de la sévérité de l'asthme de votre enfant.

#### **Qu'est-ce que l'asthme ?**

L'asthme est une maladie au long cours.

L'asthme comprend :

- une difficulté à respirer en raison du rétrécissement des voies aériennes. Ce rétrécissement des voies aériennes s'aggrave et s'améliore en réaction à différentes circonstances.
- des voies aériennes sensibles qui réagissent à différents phénomènes tels que la fumée de cigarette, le pollen, le froid ou l'effort,

- un gonflement (une inflammation) de la muqueuse des voies aériennes.

Les symptômes de l'asthme comprennent : toux, sifflement et gêne thoracique.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE DONNER SINGULAIR**

Informez votre médecin en cas de problèmes médicaux ou d'allergies que votre enfant présente ou a présentés.

**Ne donnez jamais SINGULAIR à votre enfant s'il :**

- est allergique (hypersensible) au montelukast ou à l'un des autres composants contenus dans SINGULAIR (voir rubrique 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES).

**Faites attention avec SINGULAIR :**

- Si l'asthme ou la respiration de votre enfant s'aggrave, informez immédiatement votre médecin.
- SINGULAIR par voie orale n'est pas destiné à traiter les crises aiguës d'asthme. En cas de crise, suivez les instructions que votre médecin vous a données pour votre enfant. Ayez toujours sur vous votre traitement de secours par voie inhalée de votre enfant en cas de survenue d'une crise d'asthme.
- Il est important que votre enfant prenne tous les médicaments pour l'asthme prescrits par votre médecin. SINGULAIR ne doit pas être utilisé à la place d'autres médicaments que votre médecin a prescrits à votre enfant pour l'asthme.
- Si votre enfant est traité par un médicament anti-asthmatique, vous devez contacter votre médecin s'il présente des symptômes tels que syndrome pseudo-grippal, des fourmillements/engourdissements des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires et/ou une éruption cutanée.
- Votre enfant ne doit pas prendre d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'anti-inflammatoires (connus également sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS) s'ils aggravent son asthme.

**Prise d'autres médicaments :**

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de SINGULAIR ou SINGULAIR peut modifier l'effet d'autres médicaments pris par votre enfant.

Si votre enfant prend ou a pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Avant de débiter le traitement par SINGULAIR, informez votre médecin si votre enfant prend les médicaments suivants :

- du phénobarbital (utilisé pour le traitement de l'épilepsie),
- de la phénytoïne (utilisée pour le traitement de l'épilepsie),
- de la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose et d'autres infections).

**Aliments et boissons**

Les granules de SINGULAIR peuvent être pris sans tenir compte de la prise d'aliments.



## **Grossesse et allaitement**

Cette sous-rubrique est sans objet pour SINGULAIR 4 mg, granules, celui-ci étant indiqué chez les enfants de 6 mois à 5 ans, cependant les informations suivantes sont applicables au principe actif, le montelukast.

### *Utilisation pendant la grossesse*

Les femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse doivent consulter leur médecin avant de prendre SINGULAIR. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre SINGULAIR pendant cette période.

### *Utilisation pendant l'allaitement*

Le passage de ce médicament dans le lait maternel n'est pas connu. Vous devez consulter votre médecin avant de prendre SINGULAIR si vous allaitez ou envisagez l'allaitement.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cette sous-rubrique est sans objet pour SINGULAIR 4 mg, granules, celui-ci étant indiqué chez les enfants de 6 mois à 5 ans, cependant les informations suivantes sont applicables au principe actif, le montelukast.

Il n'est pas attendu que SINGULAIR ait un effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, la réponse au médicament peut varier d'une personne à l'autre. Certains effets indésirables (tels que étourdissements ou somnolence), rapportés très rarement, peuvent affecter l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines chez certains patients.

## **3. COMMENT PRENDRE SINGULAIR**

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

- Votre enfant doit prendre SINGULAIR chaque soir.
- Il doit être pris même lorsque votre enfant ne présente pas de symptômes ou lors d'une crise d'asthme aiguë.
- Respectez toujours la posologie indiquée par le médecin de votre enfant. En cas d'incertitude, consultez le médecin ou pharmacien de votre enfant.
- A prendre par voie orale.

### **Chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans :**

Un sachet de granules SINGULAIR 4 mg, à prendre le soir par voie orale.

Si votre enfant prend SINGULAIR, veillez à ce qu'il ne prenne pas d'autres médicaments contenant le même principe actif, le montelukast.

Pour les enfants de 6 mois à 2 ans, SINGULAIR 4 mg est disponible sous forme de granules.

Pour les enfants de 2 à 5 ans, SINGULAIR 4 mg est disponible sous forme de comprimés à croquer et de granules.

SINGULAIR 4 mg, granules ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 mois.

## **Comment donner SINGULAIR granules à mon enfant ?**

- N'ouvrir le sachet qu'au moment de la prise.
- Les granules de SINGULAIR peuvent être administrés :
  - soit directement dans la bouche,
  - soit mélangés à une cuillère de nourriture semi-liquide de préférence, froide ou à température ambiante (compote de pommes, glace, carottes et riz par exemple).
- Mélanger tout le contenu du sachet de SINGULAIR, granules dans une cuillère de nourriture molle, en prenant soin de vérifier que la dose complète est mélangée à la nourriture.
- S'assurer que l'enfant reçoive immédiatement la cuillère complète du mélange granules/nourriture (dans les 15 minutes). IMPORTANT : ne jamais conserver un mélange granules/nourriture pour une administration ultérieure.
- Les granules de SINGULAIR ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Cependant, votre enfant peut prendre des boissons après avoir avalé les granules de SINGULAIR.
- Les granules de SINGULAIR peuvent être administrés sans tenir compte de la prise d'aliments.

## **Si votre enfant a pris plus de SINGULAIR qu'il n'aurait dû :**

Consultez immédiatement le médecin de votre enfant.

Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés dans la majorité des cas de surdosage. Les symptômes rapportés le plus fréquemment chez l'adulte et l'enfant en cas de surdosage comprennent douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité.

## **Si vous oubliez de donner SINGULAIR à votre enfant :**

Essayez de donner SINGULAIR comme votre médecin l'a prescrit. Cependant, si votre enfant oublie de prendre une dose, reprenez le traitement habituel de 1 sachet par jour.

Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

## **Si votre enfant arrête de prendre SINGULAIR :**

SINGULAIR ne peut traiter l'asthme que si votre enfant poursuit son traitement. Il est important, pour votre enfant, de continuer à prendre SINGULAIR aussi longtemps que votre médecin l'aura prescrit. Cela favorisera le contrôle de son asthme.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin ou pharmacien de votre enfant.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, SINGULAIR peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dans les études cliniques avec SINGULAIR 4 mg, granules, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez au moins 1 patient traité sur 100 et moins de 1 patient traité sur 10 en pédiatrie) et considérés comme imputables à SINGULAIR ont été :

- diarrhée
- hyperactivité

- asthme
- peau d'apparence écailleuse et qui démange
- rash.

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques avec soit SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé, soit SINGULAIR 5 mg ou 4 mg, comprimé à croquer.

- douleurs abdominales
- maux de tête
- soif.

Ils ont été généralement peu graves et sont survenus avec une fréquence supérieure chez les patients traités par SINGULAIR que chez ceux recevant un placebo (un comprimé sans substance active).

De plus, depuis la mise sur le marché de ce médicament, les effets suivants ont été rapportés :

- réactions allergiques incluant éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue, et/ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler, démangeaisons et urticaire,
- fatigue, fièvre, agitation y compris comportement agressif, irritabilité, tremblements, dépression, idées suicidaires et gestes suicidaires (dans des cas très rares), étourdissements, somnolence, hallucinations, cauchemars et rêves anormaux, insomnie, fourmillements/engourdissements, convulsions,
- malaises, douleurs articulaires ou musculaires, crampes musculaires, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, troubles digestifs, diarrhée, hépatite,
- augmentation de la tendance au saignement, ecchymoses, apparition de nodules rouges et sensibles sous la peau, se situant le plus souvent au niveau des tibias (érythème noueux), palpitations,
- œdème.

Chez les patients asthmatiques traités par montelukast, l'association de symptômes comprenant syndrome pseudo-grippal, fourmillements/engourdissements des bras et des jambes, aggravation des symptômes pulmonaires et/ou éruption cutanée (syndrome de Churg Strauss) a été rapportée dans de très rares cas. Vous devez immédiatement informer votre médecin si votre enfant présente un ou plusieurs de ces symptômes.

Demandez à votre médecin ou votre pharmacien plus d'informations sur les effets indésirables. Si vous ressentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer le médecin ou pharmacien de votre enfant.

## **5. COMMENT CONSERVER SINGULAIR**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le sachet, sous forme de six chiffres après EX (ou EXP). Les deux premiers chiffres indiquent le mois, les quatre derniers l'année. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments non utilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient SINGULAIR

- La substance active est : le montelukast. Chaque sachet de granules contient du montelukast sodique correspondant à 4 mg de montelukast.
- Les autres composants sont : mannitol, hyprolose (E463) et stéarate de magnésium.

### Qu'est-ce que SINGULAIR et contenu de l'emballage extérieur

Les granules SINGULAIR 4 mg sont blancs.

Boîte de 7, 20, 28 ou 30 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

*Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant*  
[A compléter au niveau national]

*Information donnée par*  
[A compléter au niveau national]

### Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Bulgarie, Chypre, Estonie, Finlande, Allemagne, Grèce, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Portugal, Roumanie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni :  
SINGULAIR.

Italie :  
MONTEGEN

### La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer montelukast

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que SINGULAIR et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner SINGULAIR
3. Comment prendre SINGULAIR
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SINGULAIR
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE SINGULAIR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

SINGULAIR est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes qui bloque des substances appelées leucotriènes. Les leucotriènes provoquent un rétrécissement et un œdème des voies aériennes dans les poumons. En bloquant les leucotriènes, SINGULAIR améliore les symptômes de l'asthme et contribue au contrôle de l'asthme.

Votre médecin a prescrit SINGULAIR pour le traitement de l'asthme de votre enfant, pour prévenir les symptômes d'asthme le jour et la nuit.

- SINGULAIR est indiqué chez les patients âgés de 2 à 5 ans insuffisamment contrôlés par leur traitement et qui nécessitent l'ajout d'un traitement complémentaire.
- Singulair peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés chez les patients âgés de 2 à 5 ans qui n'ont pas pris récemment de corticoïdes par voie orale pour leur asthme et qui montrent une incapacité à l'utilisation de la voie inhalée pour administrer des corticoïdes.
- SINGULAIR est également indiqué en prévention des symptômes d'asthme déclenchés par l'effort chez les patients de 2 ans et plus.

Votre médecin déterminera comment SINGULAIR doit être utilisé en fonction des symptômes et de la sévérité de l'asthme de votre enfant.

#### **Qu'est-ce que l'asthme ?**

L'asthme est une maladie au long cours.

L'asthme comprend :

- une difficulté à respirer en raison du rétrécissement des voies aériennes. Ce rétrécissement des voies aériennes s'aggrave et s'améliore en réaction à différentes circonstances.
- des voies aériennes sensibles qui réagissent à différents phénomènes tels que la fumée de cigarette, le pollen, le froid ou l'effort,

- un gonflement (une inflammation) de la muqueuse des voies aériennes.

Les symptômes de l'asthme comprennent : toux, sifflement et gêne thoracique.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE DONNER SINGULAIR**

Informez votre médecin en cas de problèmes médicaux ou d'allergies que votre enfant présente ou a présentés.

**Ne donnez jamais SINGULAIR à votre enfant s'il :**

- est allergique (hypersensible) au montelukast ou à l'un des autres composants contenus dans SINGULAIR (voir rubrique 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES).

**Faites attention avec SINGULAIR :**

- Si l'asthme ou la respiration de votre enfant s'aggrave, informez immédiatement votre médecin.
- SINGULAIR par voie orale n'est pas destiné à traiter les crises aiguës d'asthme. En cas de crise, suivez les instructions que votre médecin vous a données pour votre enfant. Ayez toujours sur vous le traitement de secours par voie inhalée de votre enfant en cas de survenue d'une crise d'asthme.
- Il est important que votre enfant prenne tous les médicaments pour l'asthme prescrits par votre médecin. SINGULAIR ne doit pas être utilisé à la place d'autres médicaments que votre médecin a prescrits à votre enfant pour l'asthme.
- Si votre enfant est traité par un médicament anti-asthmatique, vous devez contacter votre médecin s'il présente des symptômes tels que syndrome pseudo-grippal, des fourmillements/engourdissements des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires et/ou une éruption cutanée.
- Votre enfant ne doit pas prendre d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'anti-inflammatoires (connus également sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS) s'ils aggravent son asthme.

**Prise d'autres médicaments :**

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de SINGULAIR ou SINGULAIR peut modifier l'effet d'autres médicaments pris par votre enfant.

Si votre enfant prend ou a pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Avant de débiter le traitement par SINGULAIR, informez votre médecin si votre enfant prend les médicaments suivants :

- du phénobarbital (utilisé pour le traitement de l'épilepsie),
- de la phénytoïne (utilisée pour le traitement de l'épilepsie),
- de la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose et d'autres infections).

## **Aliments et boissons**

SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer ne doit pas être pris au cours du repas ; un délai d'au moins une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire doit être respecté.

## **Grossesse et allaitement**

Cette sous-rubrique est sans objet pour SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer, celui-ci étant indiqué chez les enfants de 2 à 5 ans, cependant les informations suivantes sont applicables au principe actif, le montelukast.

### *Utilisation pendant la grossesse*

Les femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse doivent consulter leur médecin avant de prendre SINGULAIR. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre SINGULAIR pendant cette période.

### *Utilisation pendant l'allaitement*

Le passage de ce médicament dans le lait maternel n'est pas connu. Vous devez consulter votre médecin avant de prendre SINGULAIR si vous allaitez ou envisagez l'allaitement.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cette sous-rubrique est sans objet pour SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer, celui-ci étant indiqué chez les enfants de 2 à 5 ans, cependant les informations suivantes sont applicables au principe actif, le montelukast.

Il n'est pas attendu que Singulair ait un effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, la réponse au médicament peut varier d'une personne à l'autre. Certains effets indésirables (tels que étourdissements ou somnolence), rapportés très rarement, peuvent affecter l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines chez certains patients.

## **Informations importantes concernant certains composants de SINGULAIR**

Les comprimés à croquer de SINGULAIR contiennent de l'aspartam, source de phénylalanine. Si votre enfant est atteint de phénylcétonurie (anomalie héréditaire rare du métabolisme), il faut savoir que chaque comprimé à croquer à 4 mg contient de la phénylalanine (équivalent à 0,674 mg de phénylalanine par comprimé à croquer à 4 mg).

## **3. COMMENT PRENDRE SINGULAIR**

- Ce médicament doit être administré à votre enfant sous la surveillance d'un adulte. Pour les enfants qui ont des difficultés à ingérer les comprimés à croquer, une présentation sous forme de granules à 4 mg à prendre par voie orale est disponible.
- Votre enfant ne doit prendre qu'un seul comprimé de SINGULAIR par jour suivant la prescription de votre médecin.
- Il doit être pris même lorsque votre enfant ne présente pas de symptômes ou lors d'une crise d'asthme aiguë.
- Respectez toujours la posologie indiquée par le médecin de votre enfant. En cas d'incertitude, consultez le médecin ou pharmacien de votre enfant.
- A prendre par voie orale.

**Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans :**

Un comprimé à croquer à 4 mg par jour, à prendre le soir. SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer ne doit pas être pris au cours du repas ; il conviendra de respecter un certain délai à distance des repas d'au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise alimentaire.

Si votre enfant prend SINGULAIR, veillez à ce qu'il ne prenne pas d'autres médicaments contenant le même principe actif, le montelukast.

Pour les enfants de 2 à 5 ans, SINGULAIR 4 mg est disponible sous forme de comprimés à croquer et de granules.

Pour les enfants de 6 à 14 ans, SINGULAIR 5 mg est disponible sous forme de comprimés à croquer. SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 2 ans.

**Si votre enfant a pris plus de SINGULAIR qu'il n'aurait dû :**

Consultez immédiatement le médecin de votre enfant.

Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés dans la majorité des cas de surdosage. Les symptômes rapportés le plus fréquemment chez l'adulte et l'enfant en cas de surdosage comprennent douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité.

**Si vous oubliez de donner SINGULAIR à votre enfant :**

Essayez de donner SINGULAIR comme votre médecin l'a prescrit. Cependant, si votre enfant oublie de prendre une dose, reprenez le traitement habituel de 1 comprimé par jour.

Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

**Si votre enfant arrête de prendre SINGULAIR :**

SINGULAIR ne peut traiter l'asthme que si votre enfant poursuit son traitement. Il est important, pour votre enfant, de continuer à prendre SINGULAIR aussi longtemps que votre médecin l'aura prescrit. Cela favorisera le contrôle de son asthme.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin ou pharmacien de votre enfant.

**4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, SINGULAIR peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dans les études cliniques avec SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez au moins 1 patient traité sur 100 et moins de 1 patient traité sur 10 en pédiatrie) et considérés comme imputables à SINGULAIR ont été :

- douleurs abdominales
- soif.

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques avec SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé et SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer.

- maux de tête.



Ils ont été généralement peu graves et sont survenus avec une fréquence supérieure chez les patients traités par SINGULAIR que chez ceux recevant un placebo (un comprimé sans substance active).

De plus, depuis la mise sur le marché de ce médicament, les effets suivants ont été rapportés :

- réactions allergiques incluant éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue, et/ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler, démangeaisons et urticaire,
- fatigue, fièvre, agitation y compris comportement agressif, irritabilité, tremblements, dépression, idées suicidaires (dans des cas très rares), étourdissements, somnolence, hallucinations, cauchemars et rêves anormaux, insomnie, fourmillements/engourdissements, convulsions,
- malaises, douleurs articulaires ou musculaires, crampes musculaires, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, troubles digestifs, diarrhée, hépatite,
- augmentation de la tendance au saignement, ecchymoses, apparition de nodules rouges et sensibles sous la peau, se situant le plus souvent au niveau des tibias (érythème noueux), palpitations,
- œdème.

Chez les patients asthmatiques traités par montelukast, l'association de symptômes comprenant syndrome pseudo-grippal, fourmillements/engourdissements des bras et des jambes, aggravation des symptômes pulmonaires et/ou éruption cutanée (syndrome de Churg Strauss) a été rapportée dans de très rares cas. Vous devez immédiatement informer votre médecin si votre enfant présente un ou plusieurs de ces symptômes.

Demandez à votre médecin ou votre pharmacien plus d'informations sur les effets indésirables. Si vous ressentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer le médecin ou le pharmacien de votre enfant.

## **5. COMMENT CONSERVER SINGULAIR**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée, sous forme de six chiffres après EX (ou EXP). Les deux premiers chiffres indiquent le mois, les quatre derniers l'année. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments non utilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient SINGULAIR**

- La substance active est : le montelukast. Chaque comprimé contient du montelukast sodique correspondant à 4 mg de montelukast.
- Les autres composants sont : mannitol, cellulose microcristalline, hyprolose (E463), oxyde de fer rouge (E172), croscarmellose sodique, arôme cerise, aspartam (E951) et stéarate de magnésium.

### **Qu'est-ce que SINGULAIR et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés à croquer SINGULAIR 4 mg sont roses, ovales, biconvexes avec SINGULAIR gravé sur une face et MSD 711 sur l'autre.

Plaquettes thermoformées, en boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 ou 200 comprimés.

Plaquettes thermoformées (unidoses), en boîte de 49, 50 et 56 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant**

*Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant*  
{A compléter au niveau national}

*Information donnée par*  
{A compléter au niveau national}

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous le nom suivant :**

Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Espagne, Suède, Royaume-Uni

SINGULAIR.

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le**