

Paris, mars 2010

Cher(e) confrère,

Afin de mieux répondre aux besoins de vos plus jeunes patients, les Laboratoires MSD-Chibret ont le plaisir de vous annoncer la mise à disposition de SINGULAIR 4 mg pour les enfants de **6 mois à 5 ans**.



- ✓ **Efficace sur les symptômes**
- ✓ **Un profil de tolérance connu**
- ✓ **Une dose unique par jour**
- ✓ **La simplicité de la prise orale**

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



Comment administrer SINGULAIR 4 mg en granulés



- 1** Les granulés peuvent être administrés directement dans la bouche ou mélangés avec une cuillère de nourriture, de préférence semi-liquide froide ou à température ambiante
- 2** Une fois le sachet ouvert, toute la dose doit être administrée dans les 15 minutes
 - 1 sachet = 1 dose
 - Si les granulés sont mélangés à de la nourriture, le mélange ne doit pas être conservé pour une utilisation future
 - N'est pas prévu pour être dissout dans du liquide

L'avis d'un pédiatre ou d'un pneumologue est requis pour établir le diagnostic d'asthme persistant chez les enfants de 6 mois à 2 ans. Le montelukast par voie orale n'est pas destiné à traiter la crise d'asthme, il ne se substitue pas aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale. La réponse au traitement doit être évaluée après 2 à 4 semaines, il doit être interrompu devant l'absence de réponse.

Avant de prescrire, pour des informations complètes sur le bon usage de SINGULAIR et son remboursement, consulter le résumé des caractéristiques du produit disponible sur www.msd-france.com.

Le centre d'informations de nos laboratoires est également à votre disposition pour toute information complémentaire au 01 47 54 88 00.

Nous vous prions de croire, Cher(e) Confrère, en l'expression de nos salutations distinguées.

Dominique BLAZY
Directeur Médical

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT. SINGULAIR® 4 mg, granulés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Un sachet-dose de granulés contient 4 mg de montelukast sous forme de montelukast sodique. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Granulés. Granulés 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 granulés 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, granulés ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 mois. C.T.J. : 1,37 €. **Administration des granulés SINGULAIR :** Les granulés 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 granulés de SINGULAIR doit être administrée immédiatement (dans les 15 minutes). S'ils sont mélangés à de la nourriture, les granulés de SINGULAIR ne doivent pas être conservés en vue d'une administration ultérieure. Les granulés de SINGULAIR ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Cependant, des boissons peuvent être prises après administration. Les granulés 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 granulés 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), terféridine, digoxine et warfarine. L'administration de phénobarbital chez les sujets traités par le 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 granulés 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, irritabilité, anxiété, fébrilité, agitation y compris comportement agressif, et tremblements, dépression, idées suicidaires avec tentatives de suicide (très rares cas). **Troubles neurologiques** : étourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions. **Troubles cardiaques** : palpitations. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : épistaxis. **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, fièvre. 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 le 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT) 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 CysLT₁ avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD₄ dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale de 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-2-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 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 ≥ 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 de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise. 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 granulée 4 mg s'est montrée bioéquivalente à la forme comprimés à croquer à 4 mg. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans, la C_{max} était atteinte 2 heures après administration de la forme granulée à 4 mg. La C_{max} était près de 2 fois plus élevée que chez les adultes recevant un comprimé à 10 mg. 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 granulés 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 radiomarqué à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations des produits radiomarqués mesurées dans les autres tissus 24 h après la prise étaient faibles. **Biotransformation.** Le 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 radiomarqué, 86 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces recueillis sur 5 jours et moins de 0,2 % dans les urines. Ajouté aux estimations de la biodisponibilité orale du 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/m² et 30000 mg/m² 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, Hydroxypropylcellulose (E463), 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 extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur.** Conditionné en sachets-doses (polyéthylène/aluminium/polyester), boîte de 28 sachets. **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation.** 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.** Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret - 3 avenue Hoche - 75114 Paris cedex 08 - Tél. : 01 47 54 87 00. Centre d'Information : Tél. 01 47 54 88 00. **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** A.M.M. 34009 393 123 6 1 : granulés en sachet-dose (PE/Aluminium/Polyester) : boîte de 28 sachets. **9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Liste I. Prix : 38,39 €. Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. **10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** 27 mars 2009. **11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 17 août 2009. **12. DOSIMETRIE.** Sans objet. **13. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES.** Sans objet.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP disponible sur le site www.afssaps.fr ou sur notre site www.msd-france.com



la médecine fondée sur les preuves.