

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**TEVA-MONTELUKAST**

montélukast (sous forme de montélukast sodique)

comprimés de 10 mg

comprimés à croquer de 4 mg et 5 mg

Norme Teva

Antagoniste des récepteurs des leucotriènes

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 3 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 245478

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 11 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 13 |
| SURDOSAGE | 14 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE | 19 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 19 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 20 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 20 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 21 |
| TOXICOLOGIE | 29 |
| RÉFÉRENCES | 31 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 33 |

PrTEVA-MONTELUKAST
montélukast (sous forme de montélukast sodique)

Norme Teva

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Formes pharmaceutiques / teneurs | Tous les ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---|---|
| Orale | Comprimés /10 mg | Comprimé de 10 mg : amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium. |
| | Comprimés à croquer / 4 mg et 5 mg | Comprimés à croquer de 4 mg et 5 mg : arôme de cerise Permaseal PHS-143671, aspartame, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Asthme

TEVA-MONTELUKAST (montélukast sodique) est indiqué chez les adultes et les enfants de 2 ans ou plus pour la prévention et le traitement à long terme de l'asthme, y compris la prévention des symptômes diurnes et nocturnes et le traitement des patients asthmatiques présentant une intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS).

TEVA-MONTELUKAST peut être administré seul ou en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement d'entretien de l'asthme chronique. TEVA-MONTELUKAST peut être administré conjointement avec des corticostéroïdes en inhalation en vue d'obtenir des effets additifs qui permettent de maîtriser l'asthme ou de réduire la dose du corticostéroïde en inhalation, tout en maintenant la stabilité clinique du patient.

Chez les patients qui continuent d'éprouver des symptômes d'asthme, TEVA-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique additionnelle après un traitement initial avec un bêta₂-agoniste à courte durée d'action au besoin, un corticostéroïde en inhalation ou encore un corticostéroïde en inhalation et un bêta₂-agoniste à action prolongée.

Chez les adultes, TEVA-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique après un traitement avec un bêta₂-agoniste à courte durée d'action au besoin, lorsque les patients continuent d'éprouver

des symptômes et qu'ils ne peuvent ou ne veulent pas utiliser un inhalateur ou qu'ils préfèrent ne pas être traités avec un corticostéroïde en inhalation.

Chez les enfants, TEVA-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique après un traitement avec un bêta2-agoniste à courte durée d'action au besoin, lorsque les patients continuent d'éprouver des symptômes et qu'ils ne peuvent utiliser leur inhalateur de façon appropriée.

TEVA-MONTELUKAST **n'est pas** indiqué pour le soulagement des crises d'asthme aiguës (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Bronchoconstriction induite par l'effort

TEVA-MONTELUKAST est indiqué pour le traitement de la bronchoconstriction provoquée par l'exercice chez les adultes et chez les enfants de 2 ans ou plus souffrant d'asthme.

Rhinite allergique saisonnière

TEVA-MONTELUKAST est indiqué pour le soulagement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière chez les patients de 15 ans ou plus. TEVA-MONTELUKAST doit être considéré lorsque les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés.

Enfants (< 2 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et revues par cet organisme, l'innocuité et l'efficacité du montélukast n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants de moins de 2 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir la liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

MISES EN GARDE : ÉVÉNEMENTS NEUROPSYCHIATRIQUES GRAVES

De graves événements neuropsychiatriques ont été signalés avec l'emploi du montélukast. Les événements signalés étaient de nature très variable et comprenaient entre autres l'agitation, l'agressivité, la dépression, des troubles du sommeil, des idées et comportements suicidaires (y compris le suicide). À l'heure actuelle, le mécanisme sous-jacent aux événements neuropsychiatriques associés à TEVA-MONTELUKAST n'est pas très bien compris (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Compte tenu du risque d'événements neuropsychiatriques, il se peut que les bienfaits de TEVA-MONTELUKAST ne surpassent pas les risques chez certains patients, en particulier

si les symptômes de la maladie sont légers et qu'ils peuvent être traités autrement (voir INCIDATIONS ET USAGE CLINIQUE). Réserver l'utilisation de TEVA-MONTELUKAST pour les cas de rhinite allergique qui ne répondent pas bien aux autres traitements ou pour les patients qui ne tolèrent pas ces autres traitements. Dans les cas d'asthme ou de bronchoconstriction provoquée par l'effort, considérer le rapport entre les avantages et les risques avant de prescrire TEVA-MONTELUKAST.

Il faut informer le patient et les soignants des bienfaits et des risques de TEVA-MONTELUKAST au moment de prescrire cet agent. Il faut également leur conseiller de surveiller de près tout changement de comportement ou nouveau symptôme neuropsychiatrique pendant la prise de TEVA-MONTELUKAST. Avertir le patient et les soignants de cesser de prendre TEVA-MONTELUKAST et de consulter un fournisseur de soins de santé sur-le-champ si des changements comportementaux sont observés ou si de nouveaux symptômes neuropsychiatriques ou des idées/comportements suicidaires se manifestent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Renseignements à transmettre au patient

On doit conseiller aux patients de prendre TEVA-MONTELUKAST chaque jour, tel qu'il est prescrit, aussi bien durant les périodes sans symptôme que durant les épisodes d'aggravation de l'asthme, et de communiquer avec leur médecin si l'asthme n'est pas bien maîtrisé. On doit informer les patients que TEVA-MONTELUKAST n'est pas indiqué pour le traitement des crises d'asthme aigu. Les patients doivent donc avoir à portée de la main un médicament de secours approprié.

Comprimés à croquer

Phénylcétonurie : Il faut informer les patients atteints de phénylcétonurie que les comprimés à croquer de 4 mg et de 5 mg contiennent chacun 0,28 mg de phénylalanine, un composant de l'aspartame.

Généralités

On n'a pas encore établi l'efficacité du montélukast sodique oral dans le traitement des crises d'asthme aigu. Par conséquent, TEVA-MONTELUKAST ne doit pas être utilisé pour le traitement des crises d'asthme aigu. On doit donc aviser les patients d'avoir à leur portée un médicament de secours approprié.

Bien que l'on puisse réduire progressivement la dose du corticostéroïde en inhalation sous surveillance médicale, on ne doit pas substituer brusquement TEVA-MONTELUKAST aux corticostéroïdes oraux ou en inhalation.

Lorsqu'on prescrit TEVA-MONTELUKAST pour la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'exercice, il faut aviser les patients d'avoir toujours, à leur portée, un médicament de secours approprié.

Les patients présentant une intolérance connue à l'AAS doivent éviter de prendre de l'AAS ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsqu'ils suivent un traitement avec TEVA-MONTELUKAST. Bien que le montélukast sodique soit efficace pour améliorer la fonction des voies aériennes chez les

patients asthmatiques présentant une intolérance connue à l'AAS, le médicament ne semble pas atténuer la bronchoconstriction provoquée par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens chez ce type de patients.

Effets neuropsychiatriques rapportés après la commercialisation du produit

De graves effets neuropsychiatriques ont été rapportés chez des adultes, des adolescents et des enfants traités par le montélukast sodique. Parmi les effets indésirables signalés après la commercialisation du montélukast, mentionnons les suivants : agitation, comportement agressif ou hostilité, anxiété, dépression, désorientation, troubles de l'attention, rêves bizarres, dysphémie (bégaïement), hallucinations, insomnie, irritabilité, troubles de la mémoire, symptômes obsessifs-compulsifs, instabilité psychomotrice, somnambulisme, pensées et comportement suicidaires (y compris suicide) et tremblements. Les détails cliniques de certains rapports concernant le montélukast semblent indiquer que ces effets sont attribuables au médicament.

Ces effets neuropsychiatriques ont été rapportés autant chez des patients qui avaient des antécédents de troubles psychiatriques que chez des patients qui n'en avaient pas. La plupart du temps ils ont été signalés pendant le traitement par le montélukast, mais dans certains cas ils ont été rapportés après l'interruption du traitement. Les données actuelles ne permettent pas d'identifier clairement les facteurs de risque d'événements neuropsychiatriques associés à l'utilisation du montélukast, ni de quantifier le risque comme tel.

Le médecin doit informer le patient et les soignants des bienfaits et des risques de TEVA-MONTELUKAST au moment de prescrire cet agent. Il doit également leur conseiller de surveiller de près tout changement de comportement ou nouveau symptôme neuropsychiatrique pendant la prise de TEVA-MONTELUKAST. Il faut avertir le patient et les soignants de cesser de prendre TEVA-MONTELUKAST et de consulter un fournisseur de soins de santé sur-le-champ si des changements comportementaux sont observés ou si de nouveaux symptômes neuropsychiatriques ou des idées/comportements suicidaires se manifestent. Bien que les symptômes disparaissent après l'interruption du traitement par TEVA-MONTELUKAST dans plusieurs cas, il arrive que ce ne soit pas le cas, aussi les patients doivent-ils être surveillés et recevoir des soins de soutien jusqu'à ce que plus aucun symptôme ne soit présent. Le médecin doit évaluer soigneusement les risques et les bienfaits liés à la poursuite d'un traitement par TEVA-MONTELUKAST.

Affections à éosinophiles

Dans de rares cas, les patients asthmatiques qui prennent du montélukast sodique peuvent présenter une éosinophilie généralisée, parfois accompagnée de signes cliniques de vascularite concordant avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa), auparavant nommée le syndrome de Churg-Strauss, une affection souvent traitée avec des corticostéroïdes à action générale. On a signalé que ces troubles survenaient indépendamment de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie. Les médecins doivent donc être attentifs à tout signe d'éosinophilie, d'éruption cutanée associée à une vascularite, d'arthralgie, d'aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et de neuropathie (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On n'a pas établi de relation de cause à effet entre le montélukast sodique et ces affections sous-jacentes.

Fonctions hépatique/biliaire

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et présentant des signes cliniques de cirrhose, on a observé une diminution du métabolisme du montélukast qui s'est traduite par une hausse moyenne d'environ 41 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du médicament, à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg. La phase d'élimination du montélukast est légèrement plus longue comparativement à celle observée chez des sujets en bonne santé (demi-vie moyenne de 7,4 heures). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée. On ne possède aucune donnée clinique quant à l'effet du médicament chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade de Child-Pugh > 9).

Surveillance après la commercialisation : Les données de pharmacovigilance montrent qu'une élévation des transaminases sériques a été signalée chez des patients ayant été traités par le montélukast. Ces événements se sont généralement révélés asymptomatiques et transitoires. Des effets indésirables hépatiques graves, tels que l'ictère, ont été signalés, mais aucun cas de décès ou de transplantation hépatique n'a été attribué au traitement par le montélukast (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes : TEVA-MONTELUKAST ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. Les données fournies par les études de cohortes prospectives et rétrospectives évaluant les malformations congénitales majeures chez les enfants de mères recevant du montélukast durant la grossesse n'ont pas établi de risque associé au médicament. Les études disponibles comportent cependant des limites méthodologiques, notamment la taille parfois petite de l'échantillonnage, le fait que les données aient été colligées rétrospectivement dans certains cas et des groupes de comparaison variables.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le montélukast sodique est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on doit user de prudence lorsqu'on prescrit du montélukast sodique à une femme qui allaite.

Enfants (< 15 ans) : L'innocuité et l'efficacité du montélukast sodique ont été confirmées dans des études adéquates et bien contrôlées chez des enfants asthmatiques de 6 à 14 ans. Dans ce groupe d'âge, les profils d'innocuité et d'efficacité du médicament sont semblables à ceux observés chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ÉTUDES CLINIQUES).

L'innocuité des comprimés à croquer de montélukast sodique à 4 mg chez les enfants asthmatiques de 2 à 5 ans a été démontrée dans une étude de 12 semaines, menée à double insu et contrôlée par placebo, chez 689 patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES). L'efficacité du montélukast sodique dans ce groupe d'âge est fondée sur une extrapolation de l'efficacité observée chez les adultes de 15 ans ou plus et chez les enfants de 6 à 14 ans atteints d'asthme, et sur le fait que l'évolution de la maladie, la physiopathologie et l'effet du médicament sont largement similaires chez ces populations de patients. Les résultats de l'évaluation des paramètres d'efficacité exploratoires ainsi que les données pharmacocinétiques et l'extrapolation des données provenant de patients plus âgés permettent de conclure à l'efficacité du

montélukast sodique dans le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients de 2 à 5 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'innocuité du montélukast sodique a été évaluée dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée par placebo auprès de 175 enfants asthmatiques de 6 mois à 2 ans recevant des granulés de 4 mg par voie orale en soirée. Il n'y a eu aucune inquiétude quant à l'innocuité du médicament comparativement aux enfants plus âgés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants de 6 mois à 2 ans atteints d'asthme). Comme l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour déceler des différences entre les groupes quant aux paramètres d'efficacité, l'efficacité du montélukast sodique n'a pu être établie dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques, on n'a constaté aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité du montélukast sodique.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine

On ne possède aucune preuve que le montélukast sodique affecte la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Le montélukast sodique a été généralement bien toléré. Dans l'ensemble, les effets indésirables, habituellement légers, n'ont pas motivé l'interruption du traitement. La fréquence globale des effets indésirables rapportés avec le montélukast sodique a été comparable à celle observée avec un placebo.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Adultes de 15 ans ou plus atteints d'asthme

L'innocuité du montélukast sodique a été évaluée chez près de 2600 adultes de 15 ans ou plus dans des études cliniques. Dans deux études d'une durée de 12 semaines, contrôlées par placebo et menées selon un protocole similaire, les seuls effets indésirables considérés comme reliés au traitement et rapportés chez ≥ 1 % des patients traités avec le montélukast sodique, et à une plus grande fréquence qu'avec le placebo, ont été des douleurs abdominales et des céphalées. La fréquence de ces effets n'a pas différé de façon significative entre les deux groupes.

Dans des études cliniques contrôlées par placebo, les effets indésirables suivants se sont manifestés chez ≥ 1 % des patients traités avec le montélukast sodique et à une fréquence supérieure ou égale à celle observée chez les patients ayant reçu un placebo, indépendamment de la relation avec le médicament :

Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients et à une fréquence \geq à celle observée avec le placebo, indépendamment de la relation avec le médicament.

| | Montélukast sodique (10 mg/jour) (%) (n = 1 955) | Placebo (%) (n = 1 180) |
|---|---|--|
| Organisme entier | | |
| Asthénie/fatigue | 1,8 | 1,2 |
| Fièvre | 1,5 | 0,9 |
| Douleur abdominale | 2,9 | 2,5 |
| Trauma | 1,0 | 0,8 |
| Troubles de l'appareil digestif | | |
| Diarrhée | 3,1 | 3,1 |
| Dyspepsie | 2,1 | 1,1 |
| Gastroentérite infectieuse | 1,5 | 0,5 |
| Douleur dentaire | 1,7 | 1,0 |
| Système nerveux / Troubles psychiatriques | | |
| Étourdissements | 1,9 | 1,4 |
| Céphalées | 18,4 | 18,1 |
| Insomnie | 1,3 | 1,3 |
| Troubles de l'appareil respiratoire | | |
| Congestion nasale | 1,6 | 1,3 |
| Toux | 2,7 | 2,4 |
| Grippe | 4,2 | 3,9 |
| Troubles de la peau / annexes cutanées | | |
| Éruption | 1,6 | 1,2 |
| Résultats anormaux des épreuves de laboratoires* | | |
| Augmentation de l'ALAT | 2,1 | 2,0 |
| Augmentation de l'ASAT | 1,6 | 1,2 |
| Pyurie | 1,0 | 0,9 |

* Nombre de patients évalués (montélukast sodique et placebo, respectivement):
ALAT et ASAT, 1 935, 1 170; pyurie, 1924, 1 159.

Dans les études cliniques, 544 patients ont été traités avec le montélukast sodique pendant au moins 6 mois, 253 patients pendant 1 an et 21 patients pendant 2 ans. Le profil d'innocuité est demeuré le même avec un traitement prolongé.

Enfants de 6 à 14 ans atteints d'asthme

L'innocuité du montélukast sodique a été évaluée chez environ 475 enfants de 6 à 14 ans. Cumulativement, dans des études cliniques, 263 enfants de 6 à 14 ans ont été traités avec du montélukast sodique pendant au moins 3 mois et 164 pendant 6 mois ou plus. Le profil d'innocuité chez ces enfants a été généralement semblable à celui observé chez les adultes et chez des patients recevant un placebo. Le profil d'innocuité est demeuré le même avec un traitement prolongé.

Dans une étude à double insu de 56 semaines visant à évaluer le taux de croissance chez des enfants de 6 à 8 ans qui prenaient du montélukast sodique, les effets indésirables suivants qui n'avaient pas été observés auparavant avec ce médicament se sont manifestés à une fréquence ≥ 2 % et à une

fréquence plus élevée qu'avec le placebo, indépendamment du lien de causalité avec le médicament : dermatite atopique, myopie, rhinite (infectieuse), infection cutanée, infection dentaire, céphalées, varicelle, gastro-entérite et bronchite aiguë.

Enfants de 2 à 5 ans atteints d'asthme

L'innocuité du montélukast sodique a été évaluée chez 573 enfants de 2 à 5 ans. Dans une étude clinique de 12 semaines, contrôlée par placebo, le seul effet indésirable considéré comme relié au traitement et rapporté chez > 1 % des patients traités avec le montélukast sodique, et à une plus grande fréquence qu'avec le placebo, a été la soif. La fréquence de cet effet n'a pas différé de façon significative entre les deux groupes. Au total, 363 enfants de 2 à 5 ans ont été traités avec le montélukast sodique. Parmi ces patients, 338 ont reçu un traitement continu pendant au moins 6 mois et 256 pendant plus de un an. Chez les enfants de 2 à 5 ans, le profil d'innocuité du montélukast sodique a été généralement semblable à celui observé chez des adultes de 15 ans ou plus, chez des enfants de 6 à 14 ans et chez des patients recevant un placebo. Le profil d'innocuité est demeuré le même avec un traitement prolongé.

Adultes de 15 ans ou plus atteints de rhinite allergique saisonnière

Le montélukast sodique a été évalué dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière dans le cadre d'études cliniques auprès de 1 751 adultes de 15 ans ou plus. Administré une fois par jour au coucher, le montélukast sodique a été généralement bien toléré et son profil d'innocuité s'est révélé semblable à celui observé avec un placebo. Dans des études cliniques ayant un protocole similaire, contrôlées par placebo, d'une durée de 2 semaines, aucun effet indésirable attribuable au médicament rapporté chez ≥ 1 % des patients traités avec le montélukast sodique et à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo, n'a été observé. La fréquence de la somnolence a été semblable à celle rapportée avec le placebo.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés très rarement (< 1/10 000) après la commercialisation du montélukast sodique. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : propension accrue aux saignements, thrombopénie.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et, très rarement, infiltration d'éosinophiles dans le foie.

Troubles psychiatriques : agitation, y compris comportement agressif (dont des crises de colère chez les enfants), très rarement rapportée comme une manifestation grave; anxiété, dépression, désorientation, troubles de l'attention, dysphémie (bégaiement), irritabilité, troubles de la mémoire, symptômes obsessifs-compulsifs, instabilité psychomotrice, troubles du sommeil, y compris rêves bizarres et insomnie, pensées et comportement suicidaires, tic, tremblements et hallucinations visuelles.

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence, paresthésie et hypoesthésie et, très rarement, convulsions.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, éosinophilie pulmonaire.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements.

Réactions de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème angioneurotique, ecchymoses, érythème polymorphe, érythème noueux, prurit, éruptions cutanées, urticaire.

Troubles de l'appareil locomoteur, des tissus conjonctifs et des os : arthralgie, myalgie, y compris crampes musculaires.

Troubles hépatobiliaires : augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT, et cas isolés d'hépatite. Selon les données de surveillance après la commercialisation, une élévation des transaminases sériques a été rapportée chez des patients traités avec le montélukast sodique. De telles élévations se sont généralement révélées asymptomatiques et transitoires. Des effets indésirables hépatiques graves, tel un ictère, ont été rapportés, bien qu'aucun cas de décès ou de transplantation hépatique n'ait pu être attribué au traitement avec le montélukast sodique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles rénaux et urinaires : énurésie chez les enfants.

Réactions de l'organisme entier : asthénie/fatigue, œdème et pyrexie.

Affections à éosinophiles

Dans de rares cas, les patients asthmatiques qui prennent du montélukast sodique peuvent présenter une éosinophilie généralisée, parfois accompagnée de signes cliniques de vascularite concordant avec le syndrome de Churg-Strauss, une affection souvent traitée avec des corticostéroïdes à action générale. On a signalé que ces troubles survenaient indépendamment de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie. Les médecins doivent donc être attentifs à tout signe d'éosinophilie, d'éruption cutanée associée à une vascularite, d'arthralgie, d'aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et de neuropathie. On n'a pas établi de relation de cause à effet entre SINGULAIR® et ces affections sous-jacentes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections à éosinophiles).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le montélukast sodique peut être administré avec d'autres médicaments utilisés habituellement dans le traitement préventif et le traitement prolongé de l'asthme et dans le traitement de la rhinite allergique (voir Interactions médicament-médicament).

Bien que l'on n'ait pas effectué d'autres études spécifiques sur les interactions médicamenteuses, le montélukast sodique a été administré simultanément dans des études cliniques avec une vaste gamme de médicaments couramment prescrits, et aucune interaction défavorable sur le plan clinique n'a été mise en évidence. Ces médicaments étaient, entre autres, des hormones thyroïdiennes, des sédatifs hypnotiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des benzodiazépines et des décongestionnants.

Des études *in vitro* ont démontré que le montélukast est un inhibiteur puissant du CYP 2C8. Toutefois, les données d'une étude clinique évaluant les interactions médicamenteuses entre le montélukast et la rosiglitazone (un substrat représentatif des médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C8), auprès de 12 sujets en bonne santé, n'ont montré aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, ce qui indique que le montélukast n'exerce pas *in vivo* d'inhibition du CYP 2C8. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le montélukast modifie la biotransformation des médicaments métabolisés par cette enzyme (p. ex. le paclitaxel, la rosiglitazone et le repaglinide). D'après les résultats d'autres études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains, le montélukast, aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, n'a pas inhibé les isoenzymes du CYP 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 et 2D6.

Des études *in vitro* ont démontré que le montélukast est un substrat du CYP 2C8, 2C9 et 3A4. Les données d'une étude clinique évaluant les interactions médicamenteuses entre le montélukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des isoenzymes CYP 2C8 et 2C9) indiquent que ce dernier augmentait de 4,4 fois l'exposition générale au montélukast. D'après l'expérience clinique, aucun ajustement de la posologie du montélukast n'est nécessaire lors de l'administration conjointe avec le gemfibrozil (voir SURDOSAGE). Selon les données observées *in vitro*, les interactions médicamenteuses d'importance clinique avec d'autres inhibiteurs connus du CYP 2C8 (p. ex. le triméthoprime) sont peu probables. L'administration concomitante du montélukast et de l'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP 3A4, n'a pas entraîné d'augmentation significative de l'exposition générale au montélukast. De plus, l'administration concomitante de l'itraconazole, du gemfibrozil et du montélukast n'a pas entraîné d'augmentation additionnelle de l'exposition générale au montélukast.

Interactions médicament-médicament

Administré à la dose de 10 mg, une fois par jour, le montélukast à l'état d'équilibre pharmacocinétique :

- n'a pas modifié de façon significative sur le plan clinique la cinétique d'une dose intraveineuse de théophylline;
- n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la warfarine, ni l'effet d'une dose orale unique de 30 mg de warfarine sur le temps de prothrombine ou le rapport international normalisé (RIN);
- n'a pas modifié le profil pharmacocinétique ni l'excrétion urinaire de la digoxine immunoréactive;
- n'a pas modifié la courbe des concentrations plasmatiques de la terfénadine ni celle de son métabolite carboxylé, et n'a pas prolongé l'intervalle QTc à la suite de l'administration concomitante d'une dose de 60 mg de terfénadine, deux fois par jour.

Administré à des doses ≥ 100 mg par jour, le montélukast à l'état d'équilibre pharmacocinétique :

- n'a pas influé de façon significative sur les concentrations plasmatiques de l'un ou l'autre des composants d'un contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 35 mcg d'éthinylœstradiol;
- n'a pas modifié de façon significative sur le plan clinique la courbe des concentrations plasmatiques de la prednisone administrée par voie orale et de la prednisolone administrée par voie intraveineuse.

Le phénobarbital, qui stimule le métabolisme hépatique, a réduit l'aire sous la courbe du montélukast d'environ 40 % à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg de montélukast; aucun ajustement de la posologie de TEVA-MONTELUKAST n'est recommandé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

De graves événements neuropsychiatriques ont été signalés chez des adultes, chez des adolescents et chez des enfants qui prenaient du montélukast. Le médecin doit donc informer le patient et les soignants des avantages et des risques de TEVA-MONTELUKAST au moment où il prescrit ce médicament.

TEVA-MONTELUKAST doit être pris conformément aux recommandations du médecin. Le patient ne doit pas dépasser la dose prescrite.

L'innocuité et l'efficacité du montélukast sodique ont été démontrées dans des études cliniques au cours desquelles le médicament avait été administré dans la soirée, indépendamment de l'heure d'ingestion des aliments. Aucune étude clinique n'a été effectuée en vue d'évaluer l'efficacité relative entre la dose du matin et la dose du soir. Toutefois, aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique du montélukast, que le médicament ait été administré le matin ou en soirée.

Recommandations d'ordre général

L'effet thérapeutique du montélukast sodique sur les paramètres de l'asthme se manifeste en moins de 24 heures. TEVA-MONTELUKAST sous forme de comprimés ou de comprimés à croquer pour l'administration orale peut être pris avec ou sans aliments. On doit aviser les patients de continuer à prendre TEVA-MONTELUKAST une fois les symptômes de l'asthme maîtrisés, ainsi que durant les épisodes d'aggravation de l'asthme.

Administration de TEVA-MONTELUKAST avec d'autres médicaments pour le traitement de l'asthme

TEVA-MONTELUKAST peut être ajouté à un traitement préexistant :

Bronchodilatateurs : TEVA-MONTELUKAST peut être ajouté au traitement des patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé adéquatement avec un bronchodilatateur en monothérapie. Lorsque la réponse clinique est manifeste (généralement après la première dose), on peut réduire la dose du bronchodilatateur selon la tolérance du patient.

Corticostéroïdes en inhalation : Le traitement avec le montélukast sodique procure des effets bénéfiques cliniques additionnels aux patients traités avec des corticostéroïdes en inhalation. Il est possible de réduire la dose du stéroïde en fonction de la tolérance du patient. La dose doit être diminuée progressivement sous surveillance médicale. Chez certains patients, on peut cesser le traitement aux corticostéroïdes en inhalation. Il reste cependant à déterminer si le retrait des corticostéroïdes en inhalation peut être maintenu pendant une période prolongée ou même indéfiniment. TEVA-MONTELUKAST ne doit pas être substitué brusquement aux corticostéroïdes en inhalation.

Corticostéroïdes oraux : Des données restreintes semblent indiquer que le montélukast sodique peut procurer des bienfaits cliniques additionnels aux patients qui suivent un traitement avec des corticostéroïdes oraux.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Adultes de 15 ans ou plus atteints d'asthme ou de rhinite allergique saisonnière ou de ces deux affections

La posologie pour les adultes de 15 ans ou plus est de un comprimé de 10 mg par jour, en soirée.

Enfants de 6 à 14 ans atteints d'asthme

La posologie pour les enfants de 6 à 14 ans est de un comprimé à croquer de 5 mg par jour, en soirée. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans ce groupe d'âge.

Enfants de 2 à 5 ans atteints d'asthme

La posologie pour les enfants de 2 à 5 ans est de un comprimé à croquer de 4 mg par jour en soirée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans ce groupe d'âge.

Populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée, ni en fonction du sexe.

Dose oubliée

TEVA-MONTELUKAST doit être pris conformément aux directives. Informer le patient que s'il oublie de prendre une dose, la suivante doit être prise au moment prévu et qu'il ne faut pas prendre deux doses en même temps.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre dans les cas où on soupçonne un surdosage, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement d'un surdosage avec le montélukast sodique. Dans des études à long terme sur l'asthme chronique, le montélukast sodique a été administré à des patients adultes à des doses pouvant atteindre 200 mg par jour sur une période de 22 semaines, et dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant près d'une semaine, sans que l'on ait observé d'effets indésirables importants sur le plan clinique.

Des réactions aiguës de surdosage ont été rapportées après la commercialisation du produit et dans des études cliniques sur le montélukast sodique, entre autres chez des adultes et des enfants ayant reçu des doses allant jusqu'à 1000 mg. Les réactions observées sur le plan clinique et biochimique concordaient avec le profil d'innocuité du médicament chez les adultes et les enfants. Toutefois, dans la majorité des cas de surdosage, aucun effet indésirable n'a été noté. Les effets indésirables, qui correspondaient au profil d'innocuité du montélukast sodique, étaient le plus souvent les suivants : douleur abdominale, somnolence, soif, céphalées, vomissements, hyperactivité psychomotrice, et moins fréquemment, convulsions.

On n'a pas encore établi si le montélukast peut être éliminé par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les cystéinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄ et LTE₄) sont des éicosanoïdes inflammatoires puissants synthétisés par de nombreuses cellules, notamment les mastocytes et les granulocytes éosinophiles. Ces importants médiateurs de l'asthme se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT). Les récepteurs CysLT de type 1 (CysLT₁) se trouvent dans les voies aériennes chez l'humain (y compris les cellules des muscles lisses et les macrophages des voies aériennes) ainsi que sur d'autres cellules inflammatoires (y compris les granulocytes éosinophiles et certaines cellules souches myéloïdes). Les CysLT jouent un rôle dans la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique. Dans l'asthme, les effets exercés par les leucotriènes comprennent différentes réactions bronchiques, notamment une bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, une perméabilité vasculaire et le recrutement des granulocytes éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les CysLT sont libérés par la muqueuse nasale après une exposition à un allergène aussi bien durant la phase précoce que durant la phase tardive de la réaction allergique, et sont reliés aux symptômes de rhinite allergique. Des tests de provocation nasale au moyen de CysLT ont montré que ces substances augmentent la résistance des voies nasales et les symptômes d'obstruction nasale.

Le montélukast sodique n'a pas été évalué dans des études portant sur des tests de provocation nasale. On ne connaît pas la pertinence clinique des résultats d'études ayant utilisé de tels tests.

Le montélukast est un composé actif par voie orale qui améliore les paramètres de l'inflammation bronchique associée à l'asthme. Les résultats de la recherche sur l'activité biochimique et pharmacologique du montélukast ont montré que cette substance possède une grande affinité et une forte sélectivité pour le récepteur CysLT₁ (de préférence à d'autres récepteurs des voies aériennes importants sur le plan pharmacologique comme les récepteurs prostanoïdes, cholinergiques ou bêta-adrénergiques).

Le montélukast inhibe fortement l'activité physiologique des LTC₄, LTD₄ et LTE₄ au site du récepteur CysLT₁ sans activité agoniste.

Pharmacodynamie

Le montélukast exerce une action inhibitrice sur les récepteurs des cystéinyl-leucotriènes dans les voies aériennes comme en témoigne sa capacité d'enrayer la bronchoconstriction provoquée par l'inhalation de LTD₄ chez des patients asthmatiques. Des doses de 5 mg à peine peuvent enrayer de façon substantielle la bronchoconstriction causée par les LTD₄. Dans une étude contrôlée par placebo, avec permutation (n = 12), le montélukast sodique a inhibé de 75 % et de 57 %, respectivement, la phase précoce et la phase tardive de la bronchoconstriction résultant d'un test de provocation à l'antigène.

Le montélukast entraîne une bronchodilatation dans les 2 heures qui suivent son administration par voie orale; ces effets sont additifs à la bronchodilatation provoquée par un bêta₂-agoniste.

Des études cliniques effectuées auprès d'adultes de 15 ans ou plus ont démontré que des doses de montélukast supérieures de 10 mg, une fois par jour, ne procurent aucun bienfait clinique additionnel. Ces observations proviennent notamment de deux études sur l'asthme chronique où l'on avait utilisé des doses pouvant atteindre 200 mg, une fois par jour, et d'une étude sur l'asthme d'effort dans laquelle les doses utilisées pouvaient atteindre 50 mg, et pour lesquelles l'effet a été évalué à la fin de l'intervalle entre les doses unquotidiennes.

L'effet du montélukast sodique sur les granulocytes éosinophiles dans la circulation périphérique a été évalué dans des études cliniques menées chez des adultes et des enfants (de 6 à 14 ans) asthmatiques. Comparativement au placebo, le montélukast sodique a entraîné une réduction d'environ 13 % à 15 % du nombre moyen d'éosinophiles de la circulation sanguine périphérique par rapport aux valeurs initiales durant les périodes de traitement à double insu.

Chez des patients de 15 ans ou plus atteints de rhinite allergique saisonnière qui avaient reçu du montélukast sodique, on a observé une réduction médiane de 13 % du nombre des éosinophiles de la circulation sanguine périphérique, comparativement au placebo, durant les périodes de traitement à double insu.

Aucune étude clinique n'a été effectuée en vue d'évaluer l'efficacité relative entre la dose du matin et la dose du soir. Bien que la pharmacocinétique du montélukast ne semble pas influencée par le moment de la prise du médicament (matin ou soir), des études cliniques ont mis en évidence l'efficacité du montélukast chez des adultes et des enfants qui avaient reçu le médicament en soirée, indépendamment de l'heure d'ingestion des aliments.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale, le montélukast est rapidement absorbé. Lorsqu'il est administré à des adultes à jeun, le comprimé pelliculé de 10 mg atteint sa concentration maximale (C_{max}) moyenne en 3 à 4 heures (T_{max}). La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 64 %. Ni la biodisponibilité ni la C_{max} du médicament ne sont influencées par la prise d'un repas standard le matin ou la prise d'une collation riche en matières grasses en soirée.

L'innocuité et l'efficacité du montélukast ont été démontrées dans des études cliniques au cours desquelles le comprimé à croquer de 4 mg, le comprimé à croquer de 5 mg et le comprimé pelliculé de 10 mg avaient été administrés en soirée, indépendamment de l'heure d'ingestion des aliments. L'innocuité du montélukast sodique a également été démontrée dans une étude clinique dans

laquelle les granulés de 4 mg ont été administrés par voie orale en soirée indépendamment de l'heure d'ingestion des aliments.

La concentration maximale (C_{max}) du comprimé à croquer de 5 mg est atteinte 2 heures après l'administration du médicament à des adultes à jeun. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 73 % lorsque le médicament est pris à jeun et de 63 % lorsque le médicament est pris avec un repas standard le matin. Toutefois, la prise d'aliments n'a pas d'effet clinique important lors du traitement prolongé par les comprimés à croquer. On ne dispose d'aucune donnée comparative quant à la pharmacocinétique du montélukast administré à raison de deux comprimés à croquer de 5 mg et à raison de un comprimé pelliculé de 10 mg.

Lorsqu'il est administré à des enfants de 2 à 5 ans à jeun, le comprimé à croquer de 4 mg atteint sa concentration maximale (C_{max}) en 2 heures.

Il a été démontré que les granulés de 4 mg administrés par voie orale à des adultes en bonne santé à jeun et les comprimés à croquer de 4 mg sont bioéquivalents. Cette bioéquivalence a été également démontrée lorsque les granulés ont été administrés avec de la purée de pommes. L'administration conjointe de granulés et d'un repas riche en matières grasses a entraîné une réduction du taux d'absorption ($C_{max} = 112,8$ p/r à $175,4$ ng/mL avec et sans repas riche en matières grasses respectivement), bien que le degré d'absorption n'ait pas été affecté par les aliments (aire sous la courbe $[ASC_t] = 1\ 133,8$ p/r à $1\ 119,2$ ng•h/mL avec et sans repas riche en matières grasses, respectivement).

Distribution : Le montélukast se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de plus de 99 %. Le volume de distribution du montélukast à l'état d'équilibre est de l'ordre de 8 à 11 litres. Des études effectuées chez des rats ayant reçu du montélukast radiomarqué indiquent qu'une quantité minimale de médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. En outre, 24 heures après l'administration de la dose, les concentrations de radioactivité retrouvées dans tous les autres tissus étaient minimales.

Métabolisme : Le montélukast est largement métabolisé. Dans des études menées chez des adultes et des enfants à qui l'on avait administré des doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montélukast n'étaient pas décelables à l'état d'équilibre.

Des études *in vitro* dans lesquelles on a utilisé des microsomes hépatiques humains ont mis en évidence le rôle des cytochromes P₄₅₀ 3A4, 2C8 et 2C9 dans le métabolisme du montélukast. Le CYP 2C8 semble jouer un rôle très important dans le métabolisme du montélukast aux concentrations cliniquement significatives.

Excrétion : Chez les adultes en bonne santé, la clairance plasmatique du montélukast est en moyenne de 45 mL/min. À la suite de l'administration orale d'une dose de montélukast radiomarqué, 86 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces de 5 jours et moins de 0,2 % a été retrouvée dans l'urine. Si l'on associe ces résultats aux valeurs estimées de la biodisponibilité après administration orale du montélukast, on peut en conclure que le montélukast et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans la bile.

Les résultats de plusieurs études indiquent que la demi-vie plasmatique moyenne du montélukast varie de 2,7 à 5,5 heures chez de jeunes adultes en bonne santé. La pharmacocinétique du montélukast est presque linéaire pour des doses orales allant jusqu'à 50 mg. On n'a observé aucune différence dans la pharmacocinétique du médicament entre la dose du matin et celle du soir. L'administration d'une dose unique quotidienne de 10 mg de montélukast n'entraîne qu'une faible accumulation de la molécule mère dans le plasma (~ 14 %).

Populations et cas particuliers

Enfants : À la suite de l'administration du comprimé pelliculé de 10 mg, la courbe des concentrations plasmatiques du montélukast est similaire chez les adolescents ≥ 15 ans et chez les jeunes adultes. Le comprimé pelliculé de 10 mg est recommandé chez les patients de 15 ans ou plus.

Les résultats d'études pharmacocinétiques montrent que la courbe des concentrations plasmatiques des granulés de 4 mg pour administration orale chez des enfants de 6 mois à 2 ans, du comprimé à croquer de 4 mg chez des enfants de 2 à 5 ans et du comprimé à croquer de 5 mg chez des enfants de 6 à 14 ans s'est révélée semblable à celle du comprimé pelliculé de 10 mg chez les adultes. Le comprimé à croquer de 5 mg est recommandé chez les enfants de 6 à 14 ans et le comprimé à croquer de 4 mg, chez les enfants de 2 à 5 ans. En raison de la bioéquivalence entre le comprimé à croquer de 4 mg et les granulés de 4 mg pour administration orale, ces derniers peuvent aussi être utilisés comme solution de rechange au comprimé à croquer de 4 mg chez les enfants de 2 à 5 ans.

Personnes âgées : Après l'administration orale d'une dose unique de 10 mg, le profil pharmacocinétique et la biodisponibilité du montélukast sont semblables chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes. La demi-vie plasmatique du médicament est légèrement plus longue chez les personnes âgées. Par ailleurs, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez ces patients.

Sexe : La pharmacocinétique du montélukast est similaire chez les hommes et les femmes.

Race : L'influence de la race sur les paramètres pharmacocinétiques n'a pas été étudiée. Les résultats des études cliniques ne semblent pas indiquer de différences importantes sur le plan clinique.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et présentant des signes cliniques de cirrhose, on a observé une diminution du métabolisme du montélukast qui s'est traduite par une hausse d'environ 41 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques moyennes du médicament, à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg. La phase d'élimination du montélukast est légèrement plus longue comparativement à celle observée chez des sujets en bonne santé (demi-vie moyenne de 7,4 heures). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée. On ne possède aucune donnée clinique quant à l'effet du médicament chez les patients atteints d'hépatite ou d'insuffisance hépatique grave (stade de Child-Pugh > 9).

Insuffisance rénale : Comme le montélukast et ses métabolites ne sont pas excrétés dans l'urine, on n'a pas évalué la pharmacocinétique du montélukast chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez ces patients.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les comprimés pelliculés de 10 mg, ainsi que les comprimés à croquer de 4 mg et de 5 mg à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé pelliculé de TEVA-MONTELUKAST à 10 mg renferme 10,4 mg de montélukast sodique, soit l'équivalent molaire de 10,0 mg d'acide libre, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté (128,6 mg), laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage contient les excipients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

Les comprimés à croquer de TEVA-MONTELUKAST à 4 mg et à 5 mg renferment 4,2 mg et 5,2 mg, respectivement, de montélukast sodique, soit l'équivalent molaire de 4,0 mg et de 5,0 mg d'acide libre, respectivement. Ces deux comprimés à croquer contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : arôme de cerise Permaseal PHS-143671, aspartame, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

Le comprimé TEVA-MONTELUKAST de 10 mg est de couleur beige, rond, recouvert d'une pellicule. Il porte l'inscription gravée **93** d'un côté et **7426** de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30.

Le comprimé à croquer TEVA-MONTELUKAST de 5 mg est de couleur rose inégale, en forme de carré. Il porte l'inscription gravée **93** d'un côté et **7425** de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30.

Le comprimé à croquer TEVA-MONTELUKAST de 4 mg est de couleur rose inégale, en forme de triangle arqué. Il porte l'inscription gravée **93** d'un côté et **7424** de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

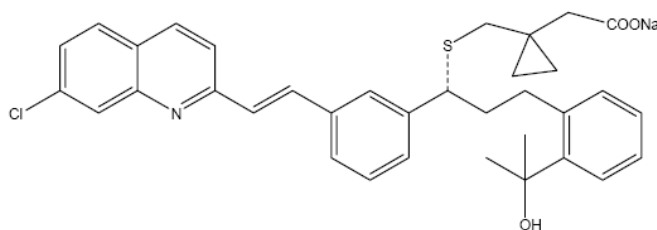
Dénomination commune : montélukast sodique

Nom chimique : Sel monosodique de l'acide [*R-(E)*]-1-[[[1-[3-[2-(7-chloro-2-quinoliny)éthényl]phényl]-3-[2(1-hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]propyl]thio]méthyl]cyclopropane-acétique

Formule moléculaire : $C_{35}H_{35}NO_3ClNaS$

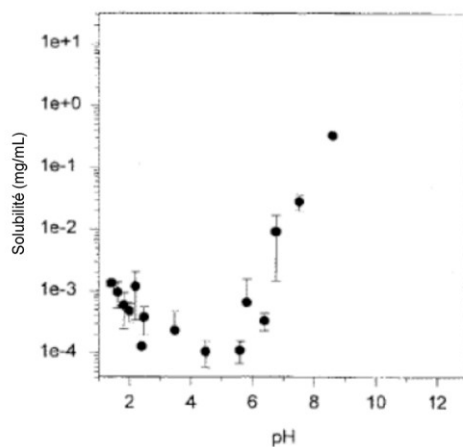
Poids moléculaire : 608,18 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le montélukast sodique est une poudre hygroscopique, optiquement active, fluide, blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'éthanol, le méthanol et l'eau, et presque insoluble dans l'acétonitrile.



ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de montélukast sodique — comprimés à croquer TEVA-MONTELUKAST de 5 mg et comprimés Singulair® de 5 mg — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée, menée à l'insu chez 9 hommes et 9 femmes à jeun répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir tour à tour une dose unique de chacune des préparations au cours de deux périodes distinctes.

| Montélukast (1 comprimé à croquer de 5 mg) D'après les données mesurées | | | | |
|--|----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
| Paramètre | Produit évalué* | Produit de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | IC ₉₀ % |
| ASC _t (ng•h/mL) | 1531,92 1606,18 (34) | 1650,47 1686,61 (21) | 92,82 | 87,32 - 98,66 |
| ASC _{inf} (ng•h/mL) | 1575,32 1661,31 (37) | 1687,83 1726,02 (21) | 93,33 | 87,27 - 99,81 |
| C _{max} (ng/mL) | 258,90 265,78 (23) | 260,30 268,94 (27) | 99,46 | 91,58 - 108,02 |
| t _{max} [§] (h) | 1,70 (25) | 2,75 (37) | | |
| t _{1/2} [§] (h) | 4,58 (18) | 4,23 (12) | | |

* Comprimés à croquer Teva-Montelukast de 5 mg (fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd. pour Teva Canada Limitée).

† Comprimés à croquer Singulair® de 5 mg (Merck Frosst Canada Ltd./ Merck Frosst Canada Ltée), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de montélukast sodique — comprimés TEVA-MONTELUKAST de 10 mg et comprimés Singulair® de 10 mg — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée, menée à l'insu chez 10 hommes et 12 femmes à jeun répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir tour à tour une dose unique de chacune des préparations au cours de deux périodes distinctes.

| Montélukast (1 comprimé de 10 mg) D'après les données mesurées | | | | |
|---|----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
| Paramètre | Produit évalué* | Produit de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | IC ₉₀ % |
| ASC _t (ng•h/mL) | 2941,56 3029,50 (25) | 3007,39 3104,97 (25) | 97,81 | 91,74 - 104,29 |
| ASC _{inf} (ng•h/mL) | 3028,19 3121,64 (26) | 3102,71 3208,32 (26) | 97,60 | 91,52 - 104,08 |
| C _{max} (ng/mL) | 418,56 432,45 (27) | 467,30 484,32 (26) | 89,57 | 83,95 - 95,57 |
| t _{max} [§] (h) | 2,84 (44) | 2,99 (44) | | |
| t _{1/2} [§] (h) | 4,72 (12) | 4,80 (11) | | |

* Comprimés Teva-Montelukast de 10 mg (fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd. pour Teva Canada Limitée).

† Comprimés Singulair® de 10 mg (Merck Frosst Canada Ltd./Ltée), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Résultats d'études – Asthme

Adultes de 15 ans ou plus

L'efficacité du montélukast sodique dans le traitement de l'asthme chronique chez les adultes de 15 ans ou plus a été démontrée dans deux études de conception similaire (l'une américaine et l'autre internationale), d'une durée de 12 semaines, menées à double insu et contrôlées par placebo, auprès de 1 325 patients dont 795 avaient été traités avec le montélukast sodique et 530 avaient reçu un placebo. Tous les patients présentaient des symptômes d'asthme et avaient recours, au besoin, à environ 5 inhalations par jour d'un bêta₂-agoniste. Le volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS) équivalait en moyenne à 66 % de la valeur prédite (de 40 % à 90 % environ). Les variables évaluées dans ces études étaient les suivantes : symptômes de l'asthme, paramètres liés à l'asthme, fonction respiratoire et nécessité de recourir aux bêta₂-agonistes. Ces paramètres

ont été mesurés dans chaque étude et regroupés pour une analyse globale suivant un plan d'analyse prédéterminé, ce qui a permis d'observer les résultats cliniques suivants :

Symptômes de l'asthme et paramètres reliés à l'asthme

Administré à la dose de 10 mg, une fois par jour, au coucher, le montélukast sodique a entraîné une réduction significative des symptômes diurnes et des réveils nocturnes rapportés par les patients, comparativement au placebo, d'après les données de chaque étude et les données regroupées. Chez les patients affectés par des réveils nocturnes au moins deux fois par semaine, le montélukast sodique a réduit les réveils nocturnes de 34 % par rapport aux valeurs initiales, une différence significative en comparaison de la réduction de 14 % observée avec le placebo (analyse des données regroupées).

Le traitement avec le montélukast sodique a entraîné une amélioration significative des paramètres reliés à l'asthme, comparativement au placebo. L'analyse des données regroupées a montré que le montélukast sodique a réduit de 37 % les crises d'asthme, de 39 % la nécessité de recourir aux corticostéroïdes de secours, de 65 % l'abandon du traitement en raison d'une aggravation de l'asthme et de 38 % les exacerbations de l'asthme; elle a aussi démontré que le médicament a permis d'augmenter de 42 % le nombre de jours sans symptômes.

Les résultats de l'évaluation globale de l'asthme par les médecins et par les patients, et de l'évaluation de la qualité de vie reliée à l'asthme (englobant tous les aspects, y compris les activités quotidiennes et les symptômes de l'asthme) ont été nettement meilleurs avec le montélukast sodique qu'avec le placebo, d'après l'analyse des données de chaque étude et l'analyse des données regroupées.

Fonction respiratoire

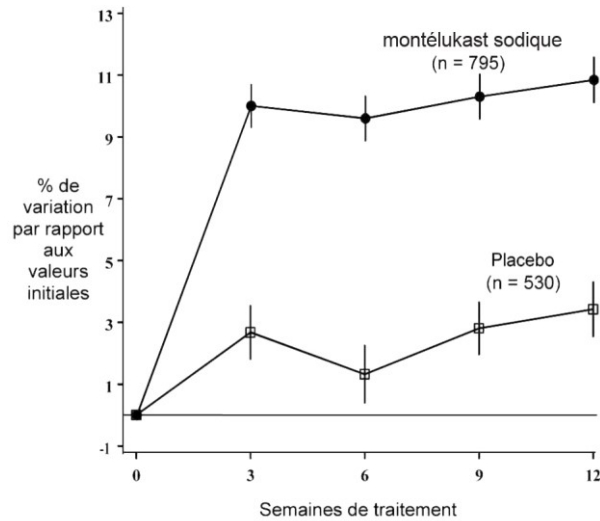
Comparativement au placebo, le montélukast sodique a entraîné une amélioration significative des paramètres de la fonction respiratoire (VEMS et débit expiratoire de pointe [DEP]) d'après les données de chaque étude et les données regroupées :

Effets du montélukast sodique à la dose de 10 mg par jour sur les paramètres de la fonction respiratoire chez les adultes de 15 ans ou plus (données regroupées)

| | Montélukast sodique (n=795) | Placebo (n=530) |
|--|--|----------------------------|
| VEMS du matin (% de variation par rapport aux valeurs initiales) | 10,4* | 2,7 |
| DEP du matin (variation [L/min] par rapport aux valeurs initiales) | 24,5* | 3,3 |
| DEP du soir (variation [L/min] par rapport aux valeurs initiales) | 17,9* | 2,0 |

* Amélioration significative par rapport au placebo ($p \leq 0,001$)

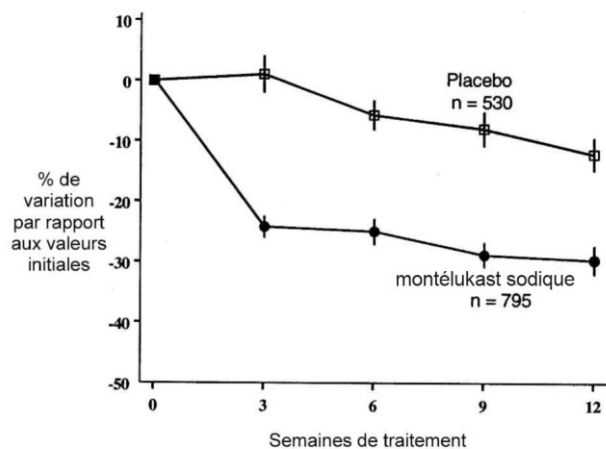
Figure 1 – VEMS du matin (pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales)



Recours aux bêta₂-agonistes

La nécessité de recourir, au besoin, aux bêta₂-agonistes a diminué considérablement par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités avec le montélukast sodique comparativement aux patients du groupe placebo : 26,1 % comparativement à 4,6 % d’après les données regroupées. Ces diminutions ont été également significatives dans chacune des études ($p \leq 0,001$).

Figure 2 – Utilisation d’un bêta₂-agoniste au besoin (Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales)



Début d’action du médicament et persistance de l’effet thérapeutique

Les résultats de chaque étude et de l’analyse des données regroupées montrent que l’effet thérapeutique du montélukast sodique, évalué d’après les paramètres consignés dans le

carnet du patient, dont l'indice des symptômes, la fréquence d'utilisation des bêta₂-agonistes comme traitement de secours et la mesure du DEP, s'est manifesté dès la première dose et s'est maintenu durant l'intervalle entre les doses (24 heures). L'effet thérapeutique est également demeuré constant avec l'administration unique quotidienne du médicament lors des études de prolongation qui ont duré jusqu'à un an. Le retrait du montélukast sodique après 12 semaines de traitement continu, comme c'est le cas pour tous les traitements antiasthmatiques, a entraîné un retour graduel aux valeurs de départ. Par ailleurs, le retrait du montélukast sodique n'a pas provoqué d'effet rebond marqué par une aggravation de l'asthme (voir aussi Effets sur la bronchoconstriction provoquée par l'exercice).

Comparaison avec les effets des corticostéroïdes en inhalation

Dans l'une des deux études à double insu d'une durée de 12 semaines menées chez des adultes (étude internationale), on a comparé l'effet du montélukast sodique à celui de la béclométhasone en inhalation (200 mcg deux fois par jour à l'aide d'un inhalateur muni d'un tube d'espacement). Le montélukast sodique a entraîné une réponse initiale plus rapide mais la béclométhasone a exercé en moyenne un effet thérapeutique plus prononcé pendant toute la durée de l'étude. Toutefois, des réponses cliniques similaires ont été obtenues chez un grand pourcentage de patients traités avec le montélukast sodique (chez 50 % des patients traités avec la béclométhasone, on a observé une amélioration d'environ 11 % ou plus du VEMS par rapport aux valeurs initiales alors que 42 % des patients recevant du montélukast sodique ont obtenu les mêmes résultats).

Enfants de 6 à 14 ans

L'efficacité du montélukast sodique chez des enfants asthmatiques de 6 à 14 ans a été démontrée dans une étude à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 8 semaines, menée auprès de 336 patients (dont 201 recevant du montélukast sodique et 135 recevant un placebo) nécessitant au besoin des bêta₂-agonistes. La valeur initiale moyenne du VEMS était à 72 % des valeurs prédites (de 45 % à 90 % environ) et près de 36 % des patients utilisaient des corticostéroïdes en inhalation.

L'administration d'un comprimé à croquer de montélukast sodique à 5 mg, une fois par jour au coucher, a entraîné une réduction significative du pourcentage de jours où est survenue une exacerbation de l'asthme, comparativement aux résultats observés avec le placebo. Les résultats de l'évaluation globale de l'asthme par les parents et de l'évaluation de la qualité de vie reliée à l'asthme par les enfants (englobant tous les aspects, y compris les activités quotidiennes et les symptômes de l'asthme) ont été nettement meilleurs avec le montélukast sodique qu'avec le placebo.

On a constaté une amélioration significative du VEMS le matin (modification de 8,7 % par rapport aux valeurs initiales contre 4,2 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$) et une diminution importante de l'utilisation totale des bêta₂-agonistes à la demande (diminution de 11,7 % par rapport aux valeurs initiales, comparativement à une augmentation de 8,2 % dans le groupe placebo, $p \leq 0,05$).

Tout comme chez les adultes, l'effet thérapeutique s'est manifesté après la première dose et est demeuré constant avec l'administration unique quotidienne du médicament lors des études cliniques d'une durée pouvant atteindre 6 mois.

Taux de croissance chez les enfants

Une étude multicentrique de 56 semaines, menée à double insu, en mode parallèle, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo visait à comparer l'effet du montélukast sodique administré à raison de 5 mg une fois par jour à celui d'un placebo sur le taux de croissance de patients de 6 à 8 ans atteints d'asthme léger. Les taux de croissance exprimés selon la moyenne par moindres carrés (IC à 95 %) en cm/an ont été de 5,67 (5,46 – 5,88) et de 5,64 (5,42 – 5,86) dans les groupes montélukast sodique et placebo, respectivement.

Enfants de 2 à 5 ans

L'efficacité du montélukast sodique dans le traitement de l'asthme chronique chez des enfants de 2 à 5 ans a été évaluée dans une étude de 12 semaines, contrôlée par placebo, portant sur l'innocuité et le profil de tolérance, et englobant 689 patients dont 461 ont été traités avec le montélukast sodique. Bien que l'objectif principal était de déterminer l'innocuité et le profil de tolérance du montélukast sodique, l'étude visait également à évaluer l'efficacité du médicament au moyen des paramètres suivants : indice des symptômes d'asthme diurnes et nocturnes, utilisation de bêta₂-agonistes, nécessité de recourir à un corticostéroïde de secours par voie orale et évaluation globale par le médecin. Comparativement au placebo, le montélukast sodique administré à raison de un comprimé à croquer de 4 mg, une fois par jour, a entraîné une amélioration significative de l'indice des symptômes d'asthme diurnes [échelle de 0 à 5] (montélukast sodique, -0,37 vs placebo, -0,25, $p = 0,003$) et de l'indice des symptômes d'asthme nocturnes [échelle de 0 à 4] (montélukast sodique, -0,41 vs placebo, -0,30, $p < 0,05$). Les indices des symptômes d'asthme diurnes et nocturnes ont été mesurés en tant que variation moyenne par rapport aux valeurs initiales, une réduction indiquant une amélioration. On a observé une réduction significative du pourcentage moyen de jours d'utilisation d'un bêta₂-agoniste (montélukast sodique, 50,1 % vs placebo, 56,3 %, $p < 0,001$) et du pourcentage de patients ayant recours à un corticostéroïde de secours par voie orale (montélukast sodique, 19,1 % vs placebo, 28,1 %, $p < 0,01$). En outre, les évaluations globales par le médecin ont été plus favorables avec le montélukast sodique qu'avec le placebo (montélukast sodique, 1,2 vs placebo, 1,5, $p < 0,01$). L'effet du traitement sur les symptômes d'asthme diurnes, évalué à l'aide du carnet de relevés quotidiens du dispensateur de soins, s'est manifesté dès la première dose. Les résultats de l'évaluation des paramètres d'efficacité exploratoires ainsi que les données pharmacocinétiques et l'extrapolation des données provenant de patients plus âgés, permettent de conclure à l'efficacité du montélukast sodique dans le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients de 2 à 5 ans.

Effets en présence d'un traitement concomitant aux corticostéroïdes en inhalation

Dans des études séparées menées chez des adultes, il a été démontré que le montélukast sodique potentialise l'effet clinique des corticostéroïdes en inhalation et permet d'en réduire la posologie lorsqu'il est administré conjointement avec ces médicaments.

Selon les résultats de trois études d'envergure, le montélukast sodique procure des effets bénéfiques additionnels aux patients qui prennent des corticostéroïdes. Dans une étude contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, menée en mode parallèle ($n = 226$), regroupant des patients dont l'asthme était stabilisé avec des doses de corticostéroïdes en inhalation de l'ordre de 1600 mcg par jour, les patients ont pu diminuer leur dose de

corticostéroïde d'environ 37 % au cours d'une période placebo préliminaire. Durant la période de traitement de 12 semaines, la prise du montélukast sodique a permis une réduction additionnelle de 47 % de la dose de corticostéroïde en inhalation, comparativement à une réduction de 30 % dans le groupe placebo ($p \leq 0,050$). Environ 40 % des patients traités avec le montélukast et 29 % des patients recevant le placebo ont pu diminuer la dose des corticostéroïdes en inhalation et cesser la prise de ces médicaments jusqu'à la fin de l'étude ($p = NS$). On ne sait pas si les résultats de cette étude peuvent être extrapolés aux patients asthmatiques qui ont besoin de doses plus élevées de corticostéroïdes en inhalation ou de corticostéroïdes à action générale.

Dans une autre étude contrôlée par placebo, menée en mode parallèle, avec répartition au hasard ($n = 642$), auprès d'une population de patients adultes similaires dont l'asthme n'était pas adéquatement maîtrisé avec des corticostéroïdes en inhalation (béclométhasone à la dose de 400 mcg par jour), l'ajout de montélukast sodique à la béclométhasone a entraîné une amélioration significative sur le plan statistique du VEMS, comparativement aux patients qui ont continué à recevoir la béclométhasone en monothérapie ou aux patients chez qui l'on avait retiré la béclométhasone et qui ont été traités avec le montélukast seul ou un placebo pendant les 10 dernières semaines de la période de traitement à double insu de 16 semaines. Chez les patients qui avaient été répartis au hasard dans les groupes recevant la béclométhasone, on a noté une meilleure maîtrise de l'asthme, significative sur le plan statistique, que chez les patients ayant reçu du montélukast sodique ou un placebo en monothérapie. Ces différences étaient déterminées par la mesure du VEMS, l'indice des symptômes d'asthme diurnes, le DEP, les réveils nocturnes en raison de l'asthme et le recours aux bêta₂-agonistes au besoin. Bien que l'on puisse diminuer graduellement la dose des corticostéroïdes en inhalation sous surveillance médicale, on ne doit pas substituer brusquement le montélukast sodique aux corticostéroïdes oraux ou en inhalation.

Dans une étude de 4 semaines avec répartition au hasard, menée en mode parallèle auprès de 80 adultes asthmatiques qui présentaient une intolérance à l'AAS et qui recevaient, pour la plupart, un traitement concomitant aux corticostéroïdes oraux ou en inhalation, le montélukast sodique a entraîné une amélioration significative comparativement au placebo en ce qui concerne les paramètres évaluant la maîtrise de l'asthme. L'importance de l'effet du montélukast sodique chez des patients présentant une intolérance à l'AAS a été semblable à celle observée dans la population générale de patients asthmatiques. On n'a pas encore évalué l'effet du montélukast sodique sur la réponse bronchoconstrictrice à l'AAS ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients asthmatiques qui ne tolèrent pas l'AAS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets sur la bronchoconstriction provoquée par l'exercice

Dans une étude de 12 semaines menée en mode parallèle chez 110 adultes et adolescents de 15 ans ou plus souffrant d'asthme, le montélukast sodique, administré une fois par jour à la dose de 10 mg, a permis de prévenir la bronchoconstriction provoquée par l'exercice en réduisant de façon significative les paramètres suivants, comparativement au placebo :

- l'intensité et la durée de la chute du VEMS dans les 60 minutes qui suivent l'exercice (mesuré par l'aire sous la courbe de la chute du VEMS en pourcentage en fonction du

- temps, après l'exercice);
- le pourcentage maximal de chute du VEMS après l'exercice;
 - le temps de récupération pour atteindre, à 5 % près, la valeur du VEMS avant l'exercice.

L'effet protecteur s'est maintenu pendant les 12 semaines de traitement, ce qui indique qu'aucune tolérance au médicament n'est apparue. Dans une autre étude, menée avec permutation, l'effet protecteur était manifeste après deux doses univoitidiennes.

Lors d'une étude croisée de 2 jours menée chez 27 enfants asthmatiques de 6 à 14 ans recevant un comprimé à croquer de montélukast sodique à 5 mg une fois par jour, on a observé un effet protecteur similaire qui a persisté pendant l'intervalle entre les doses (24 heures).

Effets sur l'inflammation bronchique reliée à l'asthme

Plusieurs études ont montré que le montélukast sodique inhibe les paramètres de l'inflammation bronchique. Dans une étude avec permutation et contrôlée par placebo (n = 12), le montélukast sodique a inhibé de 75 % et de 57 %, respectivement, la phase précoce et la phase tardive de la bronchoconstriction résultant d'un test de provocation à l'antigène.

Comme l'infiltration des cellules inflammatoires (granulocytes éosinophiles) est une composante importante de l'asthme, on a examiné l'effet du montélukast sodique sur les granulocytes éosinophiles dans la circulation sanguine périphérique et dans les voies aériennes. Dans les études cliniques des phases IIb et III menées chez les adultes, le montélukast sodique a entraîné une baisse significative des granulocytes éosinophiles circulants d'environ 15 % par rapport aux valeurs initiales, comparativement au placebo. Chez les enfants de 6 à 14 ans, le montélukast sodique a également réduit de façon significative les granulocytes éosinophiles circulants de 13 % comparativement au placebo, durant une période de traitement de 8 semaines.

Dans une étude d'une durée de 4 semaines, menée en mode parallèle et avec répartition au hasard chez des adultes (n = 40), on a observé que le montélukast sodique entraîne une réduction significative de 48 % des granulocytes éosinophiles dans les voies aériennes (mesurés dans les expectorations) par rapport aux valeurs initiales comparativement à une augmentation de 23 % par rapport aux valeurs initiales avec le placebo. Dans cette étude, le nombre des granulocytes éosinophiles dans la circulation périphérique a considérablement diminué et les paramètres cliniques de l'asthme se sont améliorés avec le traitement au moyen de montélukast sodique.

Résultats d'études – Rhinite allergique saisonnière

L'efficacité du montélukast sodique dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière a été évaluée dans des études cliniques ayant un protocole similaire, d'une durée de 2 semaines, menées à double insu, avec répartition au hasard et contrôlées par placebo. Les patients, âgés de 15 ans ou plus, avaient des antécédents de rhinite allergique saisonnière, avaient présenté une réaction positive à un test cutané avec au moins un

allergène saisonnier pertinent et présentaient des symptômes de rhinite allergique saisonnière à leur admission à l'étude.

Dans une analyse regroupant les données de trois études marquantes, le montélukast sodique administré en comprimés de 10 mg, une fois par jour en soirée, à 1 189 patients, a entraîné une amélioration statistiquement significative du paramètre principal, soit l'indice des symptômes nasaux diurnes et ses composantes (congestion nasale, rhinorrhée, démangeaisons nasales et éternuements), l'indice des symptômes nocturnes et ses composantes (congestion nasale au réveil, difficulté à s'endormir et réveils nocturnes), l'indice des symptômes oculaires diurnes et ses composantes (larmolement, démangeaisons, rougeur et gonflement des yeux), l'évaluation globale de la rhinite allergique par les patients et les médecins et l'indice des symptômes regroupés (indice des symptômes nasaux diurnes et nocturnes), comparativement au placebo.

TOXICOLOGIE

Toxicité chez l'animal

À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de montélukast sodique pouvant atteindre 5000 mg/kg à des souris (15 000 mg/m²) et à des rats (29 500 mg/m²), aucun décès n'a été observé à la dose maximale évaluée (DL₅₀ orale > 5000 mg/kg). Cette dose équivaut à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain (calculée en mg/kg/jour)*.

Toxicité chronique

La toxicité potentielle du montélukast sodique a été évaluée dans une série d'études portant sur la toxicité de doses successives pendant une période pouvant aller jusqu'à 53 semaines chez des singes et des rats, et jusqu'à 14 semaines chez des singes nourrissons et des souris. Le montélukast sodique a été bien toléré aux doses qui confèrent une vaste marge d'innocuité selon la dose totale administrée. La dose sans effet a été établie à 150 mg/kg/jour chez les singes femelles, à 300 mg/kg/jour chez les singes mâles, à 50 mg/kg/jour chez les rats, à > 150 mg/kg/jour chez les singes nourrissons et à 50 mg/kg/jour chez les souris. Pour tous les paramètres de toxicité évalués, la dose sans effet équivalait à au moins 125 fois la dose recommandée chez l'humain (calculée en mg/kg/jour)**. Par conséquent, aucun de ces résultats n'empêche l'administration du montélukast sodique aux doses thérapeutiques chez les adultes et les enfants.

Carcinogénèse

Aucun indice d'effet tumorigène n'a été observé dans une étude de carcinogénèse d'une durée de 2 ans chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu par voie orale (gavage) des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour (environ 160 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'adulte et 190 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'enfant, calculée en mg/m²), ni dans une étude de carcinogénèse d'une durée de 92 semaines chez des souris ayant reçu par voie orale des doses allant jusqu'à

* Chez un adulte de 50 kg.

100 mg/kg/jour (environ 40 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'adulte et 50 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'enfant, calculée en mg/m²).

Mutagenèse

Aucun signe d'activité mutagène ou clastogène n'a été constaté avec le montélukast dans les épreuves suivantes : épreuve de mutagenèse microbienne, épreuve de mutagenèse sur la souche V-79 des cellules de mammifères, épreuve par élution alcaline sur des hépatocytes de rats, recherche d'aberrations chromosomiques sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois et recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules de la moelle osseuse chez des souris.

Reproduction et effets tératogènes

Dans des études de fertilité menées chez des rates, le montélukast a entraîné des réductions de l'indice de fertilité et de fécondité à la dose orale de 200 mg/kg (environ 160 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'humain adulte, calculée en mg/m²). La fertilité et la capacité reproductrice n'ont pas été affectées chez les rates qui avaient reçu par voie orale des doses de 100 mg/kg (environ 80 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'humain adulte, calculée en mg/m²). Le montélukast n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses orales pouvant atteindre 800 mg/kg (environ 650 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'humain adulte, calculée en mg/m²).

Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats qui avaient reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour (environ 320 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'humain adulte, calculée en mg/m²) et chez des lapins qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 300 mg/kg/jour (environ 490 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'humain adulte, calculée en mg/m²).

Chez les rats et les lapins, le montélukast traverse la barrière placentaire après l'administration par voie orale. Toutefois, aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Étant donné que les résultats des études effectuées sur les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les résultats chez l'humain adulte, le montélukast sodique ne doit être utilisé durant la grossesse que s'il est jugé indispensable.

RÉFÉRENCES

1. Cheng H, Leff JA, Amin R, Gertz BJ, De Smet M, Noonan N, Rogers JD, Malbecq W, Meisner D, Somers G. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. *Pharm Res* 1996;13(3):445-48.
2. Harris RR, Carter GW, Bell RL, Moore JL, Brooks DW. Clinical activity of leukotriene inhibitors. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:147-56.
3. Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, Charette L, Evans J, Ford-Hutchinson AW, Gauthier J-Y, Lord A, Masson P, McAuliffe M, McFarlane CS, Metters KM, Pickett C, Piechuta H, Rochette C, Rodger IW, Sawyer N, Young RN. Erratum: Pharmacology of montelukast sodium (Singulair™), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:747.
4. Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, Charette L, Evans J, Ford-Hutchinson AW, Gauthier J-Y, Lord A, Masson P, McAuliffe M, McFarlane CS, Metters KM, Pickett C, Piechuta H, Rochette C, Rodger IW, Sawyer N, Young RN. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair™), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73(2):191-201.
5. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):1-10.
6. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pinero A, Wei LX, Seidenberg BC, Reiss TF. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. *Ann Intern Med* 1999;130(6):487-95.
7. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;124(4):691-6.e6.
8. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;124(4):699-706.e8.
9. Reiss TF. MK-0476, a potent and specific leukotriene (LT)D-4 receptor antagonist exhibits a dose response in the inhibition of exercise induced bronchoconstriction at the end of a once daily dosing interval. *J Invest Med* 1995;43(Suppl 2):275A.
10. Reiss TF, Chervinsky P, Altman L, Bewtra A, Stricker W, Kundu S, Zhang J.

- Therapy with MK-0476, a potent and specific LTD-4 receptor antagonist produces improvements in the signs and symptoms of asthma. *Eur Respir J* 1994;18(Suppl 7):282S.
11. Reiss TF, Chervinsky P, Noonan M, Prenner B, Zhang J, Hess J, Friedman B, Kundu S. MK-0476, an LTD-4 receptor antagonist, exhibits a dose related improvement in the once daily treatment of patients with chronic asthma. *Eur Respir J* 1995;19:289S.
 12. Schoors DF, De Smet M, Reiss TF, Margolskee D, Cheng H, Larson P, Amin R, Somers G. Single dose pharmacokinetics, safety and tolerability of MK-0476, a new leukotriene D-4 receptor antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40(3):277-80.
 13. Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, Matz J. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy* 2001;31:845-54.
 14. Étude croisée à dose unique, comparant la biodisponibilité de deux préparations de montélukast sodique en comprimés à croquer de 5 mg chez des sujets à jeun. Étude terminée le 22 février 2008. Données internes de Teva Canada Limitée.
 15. Étude croisée à dose unique, comparant la biodisponibilité de deux préparations de montélukast sodique en comprimés de 10 mg chez des sujets à jeun. Étude terminée le 7 mars 2008. Données internes de Teva Canada Limitée.
 16. Monographie de Singulair[®], Merck Canada Inc., date de révision : 22 juillet 2020, numéro de la demande : 230733.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr TEVA-MONTELUKAST
comprimés de montélukast
comprimés à croquer de montélukast
(sous forme de montélukast sodique)
Norme Teva**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-MONTELUKAST et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de TEVA-MONTELUKAST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce dépliant avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre le médicament et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car ces renseignements pourraient avoir changé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Asthme (adultes, adolescents et enfants de 2 à 14 ans)

Votre médecin a prescrit TEVA-MONTELUKAST à vous ou à votre enfant pour le traitement de l'asthme, et notamment pour la prévention des symptômes durant la journée et la nuit.

TEVA-MONTELUKAST peut être administré seul ou en association avec d'autres médicaments pour aider à traiter et à prévenir vos symptômes d'asthme ou ceux de votre enfant. Votre médecin décidera quelle association médicamenteuse conviendra le mieux à vous ou à votre enfant.

Rhinite allergique saisonnière (adultes et adolescents de 15 ans ou plus)

Votre médecin vous a prescrit TEVA-MONTELUKAST pour le traitement des allergies saisonnières, y compris les symptômes durant la journée et la nuit tels que congestion nasale, écoulement nasal, démangeaisons nasales et éternuements; congestion nasale au réveil; larmolement, démangeaisons, rougeur et gonflement des yeux.

Bronchoconstriction induite par l'effort (adultes, adolescents et enfants de 2 ans ou plus souffrant d'asthme) : Lorsqu'il est pris selon les directives, TEVA-MONTELUKAST prévient également le rétrécissement des voies aériennes provoqué par l'exercice.

Les effets de ce médicament :

TEVA-MONTELUKAST est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Il agit en bloquant l'activité des leucotriènes, des substances que l'on trouve dans les poumons et qui peuvent provoquer un rétrécissement des voies respiratoires ainsi qu'une

enflure de la membrane qui tapisse les voies aériennes. Le blocage des leucotriènes permet d'atténuer ces symptômes et d'aider ainsi à prévenir les crises d'asthme.

Les leucotriènes peuvent aussi contribuer au développement des symptômes d'allergie. Le blocage des leucotriènes permet d'atténuer les symptômes d'allergies saisonnières (aussi appelées rhume des foins ou rhinite allergique saisonnière).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-MONTELUKAST si vous ou votre enfant êtes allergiques à l'un des ingrédients du médicament. Voir « Les ingrédients non médicinaux sont : ».

L'ingrédient médicinal est :

Le montélukast (sous forme de montélukast sodique).

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés à croquer de 4 mg et de 5 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : aspartame, arôme de cerise Permaseal PHS-143671, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

Les comprimés pelliculés de 10 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté (128,6 mg), laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage contient les excipients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

Phénylcétonurie : Les comprimés à croquer de 4 mg et de 5 mg contiennent chacun 0,28 mg de phénylalanine.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-MONTELUKAST est offert en comprimés pelliculés de 10 mg et en comprimés à croquer de 4 mg et de 5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Des personnes prenant du montélukast ont connu de graves problèmes de santé mentale pendant le traitement, ou même après l'interruption de ce dernier. Cet effet peut se produire en présence comme en l'absence d'antécédents de troubles mentaux. Si votre enfant ou vous-même présentez l'un ou l'autre des symptômes ci-dessous ou des changements de comportement ou de pensée inhabituels, cessez de prendre TEVA-MONTELUKAST et faites-en part immédiatement à votre fournisseur de soins de santé.

- Agitation, comprenant hostilité ou comportement agressif
- Troubles de l'attention
- Cauchemars ou rêves d'apparence réelle
- Dépression
- Désorientation (confusion)
- Anxiété

- Irritabilité
- Hallucinations (perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas réellement)
- Troubles de mémoire
- Symptômes obsessionnels-compulsifs
- Agitation
- Somnambulisme
- Bégaiement
- Idéations et actions suicidaires (y compris le suicide)
- Tremblements
- Troubles du sommeil
- Mouvements musculaires incontrôlables

TEVA-MONTELUKAST ne peut pas traiter les crises d'asthme aigu. En cas de crise, vous ou votre enfant devez suivre les directives que le médecin vous a données en pareille circonstance.

De graves changements de comportement ou d'humeur ont été signalés chez les patients traités par le montelukast. Informez votre médecin si vous ou votre enfant présentez ces changements lors du traitement avec TEVA-MONTELUKAST (voir « EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE »).

AVANT de prendre TEVA-MONTELUKAST, informez votre médecin si vous ou votre enfant :

- présentez une phénylcétonurie;
- avez des troubles hépatiques (au niveau du foie);
- prenez d'autres médicaments;
- souffrez ou avez déjà eu des problèmes médicaux ou d'allergies.

Vous devez aviser immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant constatez l'apparition de l'un des symptômes suivants :

- agitation, y compris comportement agressif ou hostilité (dont des crises de colère chez les enfants);
- pensées ou gestes suicidaires;
- anxiété, dépression (tristesse);
- désorientation (incapacité de lire l'heure, ou de reconnaître un lieu ou une personne), rêves bizarres, hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas);
- insomnie, irritabilité, instabilité psychomotrice, somnambulisme;
- tremblements;
- problèmes de l'attention ou de la mémoire;
- bégaiement.

Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ou celles qui envisagent une grossesse doivent consulter leur médecin avant de prendre TEVA-MONTELUKAST.

Utilisation pendant l'allaitement

On ignore si TEVA-MONTELUKAST est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous avez l'intention de le faire,

consultez votre médecin avant de prendre TEVA-MONTELUKAST.

TEVA-MONTELUKAST ne devrait pas affecter votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. La réponse au médicament peut cependant varier d'une personne à l'autre. Certains effets secondaires (comme les étourdissements et la somnolence), qui ont été signalés très rarement chez les patients traités avec TEVA-MONTELUKAST, peuvent affecter la capacité de certains patients de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Si vos symptômes d'asthme ou ceux de votre enfant s'aggravent, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin.

Si l'asthme est aggravé par l'exercice, vous devez continuer à prendre les médicaments que le médecin vous a recommandés avant de faire de l'exercice, à moins qu'il n'en décide autrement. Vous devriez toujours avoir sur vous un médicament de secours en inhalation pour les cas où vous feriez une crise d'asthme.

Si votre asthme est aggravé par l'acide acétylsalicylique [AAS] (p. ex. Aspirin*), il est important de continuer à éviter de prendre de l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

En général, TEVA-MONTELUKAST ne cause pas d'interactions avec les autres médicaments que vous pourriez prendre. Toutefois, certains médicaments peuvent altérer le mode d'action de TEVA-MONTELUKAST ou TEVA-MONTELUKAST peut affecter le mode d'action des autres médicaments que vous prenez. Il est donc important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre, y compris ceux que vous vous procurez en vente libre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Asthme :

Adultes de 15 ans ou plus :

Prenez un comprimé TEVA-MONTELUKAST de 10 mg une fois par jour en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives de votre médecin.

Patients de 6 à 14 ans :

Prenez un comprimé à croquer TEVA-MONTELUKAST de 5 mg une fois par jour en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives de votre médecin.

Patients de 2 à 5 ans :

Ces patients peuvent prendre un comprimé à croquer TEVA-MONTELUKAST de 4 mg une fois par jour en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives du médecin.

Prenez TEVA-MONTELUKAST chaque jour durant toute la période prescrite par votre médecin en vue d'assurer la maîtrise de

l'asthme. TEVA-MONTELUKAST n'est efficace dans le traitement de l'asthme que si l'on poursuit régulièrement le traitement.

Il est important que vous ou votre enfant **continuiez de prendre TEVA-MONTELUKAST chaque jour tel qu'il a été prescrit par le médecin, même en l'absence de symptômes ou lors d'une crise d'asthme.**

Si vous prenez d'autres médicaments conjointement avec TEVA-MONTELUKAST, votre médecin vous indiquera quand et comment prendre chacun d'eux. Au besoin, ce dernier augmentera ou diminuera la dose de chacun des médicaments que vous prenez.

Rhinite allergique saisonnière (adultes et adolescents de 15 ans ou plus) :

Prenez un comprimé TEVA-MONTELUKAST de 10 mg une fois par jour en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives de votre médecin.

N'oubliez pas que le médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel ou celui de votre enfant. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.

Respectez vos visites de suivi chez le médecin, car elles contribuent au maintien de votre santé et à votre sécurité.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Faites en sorte de prendre TEVA-MONTELUKAST conformément aux directives de votre médecin. Toutefois, si votre enfant ou vous-même oubliez une dose, prenez la prochaine au moment prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

TEVA-MONTELUKAST est généralement bien toléré, mais comme tout médicament, il peut causer des réactions inattendues ou indésirables appelées effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont les suivants :

- douleurs abdominales
- maux de tête
- soif
- diarrhée
- hyperactivité
- asthme
- sécheresse et démangeaisons de la peau
- éruptions cutanées

Dans la plupart des cas, ces réactions ont été légères.

On a aussi signalé les réactions suivantes :

- infection des voies respiratoires supérieures (rhume ordinaire)
- sentiment d'anxiété, irritabilité
- instabilité psychomotrice
- mouvements musculaires incontrôlés
- étourdissements, somnolence, picotements/engourdissements
- saignements de nez
- douleurs articulaires, douleurs et crampes musculaires
- bosses rouges sous la peau sensibles à la pression, le plus souvent sur les jambes
- faiblesse/fatigue
- enflure
- fièvre
- incontinence urinaire nocturne chez les enfants

Avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous notez chez vous ou chez votre enfant l'un ou plusieurs des symptômes ci-dessus, des symptômes inhabituels, ou si des symptômes connus persistent ou s'aggravent.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence une attention médicale |
| | | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Rares | Symptômes de réactions allergiques tels qu'une enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge (pouvant causer de la difficulté à respirer ou à avaler), urticaire, éruptions cutanées et démangeaisons | | | √ |
| Très rares | Troubles du sommeil, comprenant rêves étranges et insomnie | √ | | |
| | Somnambulisme | | √ | |
| | Trouble de l'attention, problèmes de mémoire | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence une attention médicale |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Symptômes de troubles hépatiques : nausées, vomissements, fatigue, ictère (jaunissement de la peau et des yeux), coloration foncée de l'urine, symptômes pseudogrippaux, perte d'appétit et douleur abdominale | | | √ |
| Tendance accrue aux saignements, ecchymoses (bleus), faible nombre de plaquettes | | √ | |
| Réactions cutanées graves (érythème polymorphe) pouvant survenir sans signe avant-coureur | | √ | |
| Modifications du comportement et de l'humeur, agitation y compris comportement agressif (dont des crises de colère chez les enfants), symptômes obsessionnels-compulsifs, tendance à l'anxiété, dépression (humeur triste) | | √ | |
| Désorientation (incapacité de lire l'heure, ou de reconnaître un lieu ou une personne) | | √ | |
| Pensées et gestes suicidaires | | | √ |
| Bégaiement | | √ | |
| Tremblements | | √ | |
| Hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) | √ | | |
| Convulsions | | | √ |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence une attention médicale |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Palpitations (le cœur saute un battement) | √ | | |
| Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa), auparavant nommée syndrome de Churg-Strauss : affection pseudogrippale, éruptions cutanées, picotements et sensation d'engourdissement dans les bras ou les jambes, douleurs articulaires et sinusite importante* | | | √ |
| Enflure (inflammation) des poumons : problèmes respiratoires qui continuent de s'aggraver | | | √ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de **TEVA-MONTELUKAST**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés pelliculés de 10 mg, ainsi que les comprimés à croquer de 4 mg et de 5 mg à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Gardez les comprimés en plaquettes alvéolées dans leur emballage d'origine.

Comme tout médicament, rangez ce produit en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante->

[canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](https://www.canada.ca/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour plus de renseignements concernant TEVA-MONTELUKAST :

- Adressez-vous à votre professionnel de la santé;
- Procurez-vous la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en vous rendant sur le site Web de Santé Canada au <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>, en visitant le www.tevacanada.ca ou en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada

M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : 3 décembre 2020

*Aspirin[®] est une marque de commerce déposée.