

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**APO-MONTELUKAST**

Montélukast Comprimés

10 mg montélukast (sous forme de montélukast sodique) Norme Apotex

Antagoniste des récepteurs des leucotriènes

Apotex Inc.

150 Signet Drive

**Toronto, Ontario,
M9L 1T9**

Numéro de contrôle de la présentation : 257884

Date de révision :

11 janvier 2022

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA	3
SANTÉ RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ÉTUDES CLINIQUES	18
TOXICOLOGIE	24
BIBLIOGRAPHIE.....	26
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	 28

Pr
APO-MONTELUKAST
 Montélukast Comprimés
 10 mg montélukast (sous forme de montélukast sodique)
 Norme du fabricant

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA
 SANTÉ RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg	Le cœur du comprimé contient : Lactose monohydraté (Pharmatose 200 M), cellulose microcristalline (Avicel PH 101), croscarmellose sodique (AC-Di-Sol [®] de type SD-711), l'hydroxypropylcellulose (Klucel-LF), stéarate de magnésium (Ligamed MF-2-V) L'enrobage contient : hydroxypropylcellulose, HPMC 2910 / Hypromellose 6cP, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, cire de carnauba et oxyde de fer rouge (NF).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Asthme

APO-MONTELUKAST (montélukast sodique) est indiqué chez les adultes et les adolescents de 15 ans et plus pour le traitement à long terme de l'asthme, y compris la prévention des symptômes diurnes et nocturnes, le traitement des patients asthmatiques souffrant d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS).

APO-MONTELUKAST peut être administré seul ou en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement d'entretien de l'asthme chronique. APO-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, APO-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, APO-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.

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

Bronchoconstriction provoquée par l'exercice

APO-MONTELUKAST est indiqué pour le traitement de la bronchoconstriction provoquée par l'exercice chez les adultes et les adolescents de 15 ans et plus atteints d'asthme.

Rhinite allergique saisonnière

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

Enfants (< 15 ans) : Étant donné que l'innocuité et l'efficacité des comprimés APO MONTELUKAST à 10 mg n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 15 ans, leur emploi n'est pas autorisé dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : EFFETS NEUROPSYCHIATRIQUES GRAVES

Des effets neuropsychiatriques (NP) graves ont été rapportés chez des patients traités avec le montélukast sodique. Les types d'événements signalés étaient extrêmement variables et comprenaient notamment : agitation, agressivité, dépression, troubles du sommeil, pensées et comportement suicidaires (y compris le suicide). Les mécanismes qui sous-tendent les effets NP associés à l'utilisation du montélukast sodique ne sont pas bien compris pour l'instant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En raison du risque d'effets NP, les bienfaits d'APO-MONTELUKAST chez certains patients pourraient ne pas être supérieurs aux risques encourus, surtout lorsque les symptômes de la maladie sont légers et qu'ils peuvent être bien maîtrisés avec d'autres

Renseignements à transmettre au patient

On doit conseiller aux patients de prendre APO-MONTELUKAST chaque jour, tel qu'il est prescrit, aussi bien durant les périodes sans symptômes 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 qu'APO-MONTELUKAST n'est pas indiqué pour le traitement des crises d'asthme aiguës. Les patients doivent avoir à portée de la main un médicament de secours approprié.

Généralités

On n'a pas encore établi l'efficacité du montélukast sodique dans le traitement des crises d'asthme aiguës. Par conséquent, APO-MONTELUKAST ne doit pas être utilisé pour le traitement des crises d'asthme aiguës. On doit 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 APO-MONTELUKAST aux corticostéroïdes oraux ou en inhalation.

Lorsqu'on prescrit APO-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 qui présentent 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 APO-MONTELUKAST. Bien que le montélukast sodique soit efficace pour améliorer la fonction des voies aériennes chez les patients asthmatiques qui présentent 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 au moyen du montélukast sodique. Parmi les effets indésirables rapportés par le montélukast sodique après la commercialisation du produit, on compte agitation, comportement agressif ou hostilité, anxiété, dépression, désorientation, troubles de l'attention, rêves bizarres, dysphémie (bégaiement), hallucinations, insomnie, irritabilité, troubles de la mémoire, symptômes obsessifs-compulsifs, instabilité psychomotrice, somnambulisme, pensées et comportement suicidaires (y compris suicide), tic et tremblements. Les détails cliniques de certains rapports concernant le montélukast sodique concordent avec un effet attribuable au médicament.

Ces effets neuropsychiatriques ont été signalés chez des patients qui présentaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques. Les effets neuropsychiatriques ont surtout été signalés pendant le traitement par le montélukast, mais certains ont été signalés après son abandon. Selon les données disponibles, il est difficile de mesurer l'ampleur du risque d'effets neuropsychiatriques lié à l'utilisation du montélukast sodique ou de cerner les facteurs de risque de ces effets.

Les médecins doivent discuter des bienfaits et des risques liés à l'utilisation d'APO-MONTELUKAST avec les patients et les aidants au moment de le prescrire. Il faut conseiller aux patients et/ou aux aidants de rester à l'affût de tout changement de comportement ou de tout nouveau symptôme neuropsychiatrique

pendant la prise d'APO-MONTELUKAST. Si un changement de comportement est observé, si de nouveaux symptômes neuropsychiatriques apparaissent ou si des pensées et/ou des comportements suicidaires se manifestent, il faut recommander au patient de cesser de prendre APO-MONTELUKAST et de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé. Dans de nombreux cas, les symptômes ont disparu après l'interruption du traitement avec le montélukast sodique toutefois, dans certains cas, les symptômes ont persisté après l'abandon du traitement avec le montélukast sodique. Il faut donc surveiller les patients et leur fournir les soins dont ils ont besoin jusqu'à ce que les symptômes aient disparu. Les médecins doivent évaluer attentivement les risques et les bienfaits liés à la poursuite d'un traitement par APO-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. Ces événements sont survenus avec et sans réduction ou retrait des stéroïdes. 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 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 de régler 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 : Selon les données de surveillance après la commercialisation, une élévation des transaminases sériques a été rapportée chez des patients traités par 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Femmes enceintes : APO-MONTELUKAST ne doit être utilisé durant la grossesse que s'il est jugé indispensable. Les données publiées issues d'études de cohortes prospectives et retrospectives visant à évaluer le risque d'anomalies congénitales majeures chez des femmes enceintes traitées au moyen du montélukast n'ont pas permis d'établir un risque lié au médicament. Les études disponibles présentent des limites de nature méthodologique, notamment la petite taille des échantillons, la collecte rétrospective des données (dans certains cas) et la non-uniformité des groupes de comparaison.

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 APO-MONTELUKAST à une femme qui allaite.

Enfants (<15 ans) : L'innocuité et l'efficacité du montélukast sodique (comprimés à 10 mg) n'ont pas été établies chez les patients de moins de 15 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques, on n'a constaté aucune différence reliée 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 du médicament

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

Sujets de 15 ans et plus atteints d'asthme

L'innocuité du montélukast sodique a été évaluée chez près de 2600 sujets de 15 ans et 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 au moins 1 % des patients traités par 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 au moins 1 % des patients traités par 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
Traumatisme	1,0	0,8
Troubles de l'appareil digestif		
Diarrhée	3,1	3,1
Dyspepsie	2,1	1,1
Gastro-entérite 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
Réactions de la peau/structures cutanées		
Éruptions cutanées	1,6	1,2
Résultats anormaux de laboratoire*		
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 et placebo, respectivement) : ALAT et ASAT : 1 935, 1 170; pyurie : 1 924, 1 159.

Dans les études cliniques, 544 patients ont été traités par 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.

Sujets de 15 ans et 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 1751 sujets de 15 ans et plus. Le montélukast sodique, administré une fois par jour au coucher, 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 par 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, thrombocytopénie

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 ou hostilité, très rarement rapportée comme une manifestation grave, anxiété, dépression, désorientation, trouble de l'attention, dysphémie (bégaiement), irritabilité, troubles de la mémoire, symptômes obsessifs-compulsifs, instabilité psychomotrice, somnambulisme, troubles du sommeil, y compris rêves bizarres et insomnie, pensées et comportement suicidaires, 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 (y compris lésions hépatiques cholestatiques, hépatocellulaires et mixtes). Selon les données de surveillance après la commercialisation, une élévation des transaminases sériques a été rapportée chez des patients traités par 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 par le montélukast sodique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles d'ordre général : asthénie/fatigue, œdème, pyrexie

Affections à éosinophiles

Dans de rares cas, les patients asthmatiques qui prennent le 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. Ces troubles ont été rapportés survenir tant avec que sans retrait ou réduction de la dose des corticostéroïdes.

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 le montélukast sodique et ces affections sous-jacentes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections à éosinophiles).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

APO-MONTELUKAST 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 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 (par exemple, le paclitaxel, la rosiglitazone et le répaglinide). 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 terféndine 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 terféndine, deux fois par jour.

Administré à des doses \geq 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 réglage de la posologie d'APO-MONTELUKAST n'est recommandé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Des effets neuropsychiatriques graves ont été rapportés chez des adultes, des adolescents et des enfants traités au moyen de montélukast sodique. C'est pourquoi lorsqu'ils prescrivent APO-MONTELUKAST le montélukast sodique, les médecins doivent discuter avec les patients et les aidants des bienfaits et des risques associés à son utilisation d'APO-MONTELUKAST.

APO-MONTELUKAST doit être pris de la façon prescrite et ne doit pas être utilisé plus souvent que ce qui est recommandé.

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 d'APO-MONTELUKAST sur les paramètres de l'asthme se manifeste en moins de 24 heures. APO-MONTELUKAST sous forme de comprimés peut être pris avec ou sans aliments. On doit aviser les patients de continuer à prendre APO-MONTELUKAST une fois les symptômes de l'asthme maîtrisés, ainsi que durant les épisodes d'aggravation de l'asthme.

Administration d'APO-MONTELUKAST avec d'autres médicaments pour le traitement contre l'asthme

APO-MONTELUKAST peut être ajouté à un traitement préexistant.

Bronchodilatateurs : APO-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 par APO-MONTELUKAST 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 arriver à cesser complètement 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. APO-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 réglage de la posologie

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

La posologie pour les sujets de 15 ans et plus est de un comprimé à 10 mg par jour, en soirée.

Populations particulières

Il n'est pas nécessaire de régler 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

APO-MONTELUKAST doit être pris conformément aux directives. Si le patient oublie une dose, il faut lui expliquer de prendre la dose suivante au moment prévu. Le patient doit être avisé de ne pas prendre deux doses en même temps.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, contacter immédiatement le centre antipoison régional.

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement du 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 1 000 mg. Les réactions observées sur le plan clinique et biochimique concordent 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, 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.

Pharmacodynamique

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 seulement 5 mg peuvent enrayer de façon substantielle la bronchoconstriction causée par les LTD₄. 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.

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 de sujets de 15 ans et plus ont démontré que des doses de montélukast supérieures à 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 où les doses utilisées pouvaient atteindre 50 mg, et pour lesquelles l'effet a été évalué à la fin de l'intervalle entre les doses monoquotidiennes.

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 et plus atteints de rhinite allergique saisonnière qui avaient reçu le 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 à 10 mg enrobé par film 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 les comprimés à 10 mg enrobés par film avaient été administrés en soirée, indépendamment de l'heure d'ingestion des aliments.

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 monoquotidienne de 10 mg de montélukast n'entraîne qu'une faible accumulation de la molécule mère dans le plasma (~14 %).

Populations et situations particulières

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

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 réglage 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 de régler 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 réglage de la posologie n'est recommandé chez ces patients.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme Posologique	Comprimés
Dose	10 mg
Description	Les comprimés sont de couleur beige, de forme carrée aux coins arrondis, enrobés par film, et portent l'inscription 'X' d'un côté et '54' de l'autre.
Composition	Ingrédients non médicinaux Lactose monohydraté (Pharmatose 200 M), cellulose microcristalline (Avicel PH 101), croscarmellose de sodium (AC-Di-Sol®-Type SD-711), hydroxypropylcellulose (Klucel- LF), stéarate de magnésium (Ligamed MF- 2-V), hydroxypropylcellulose, HPMC 2910/hypromellose 6cP, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, cire de carnauba et oxyde de fer rouge (NF).
Conditionnement	Offerts en plaquettes alvéolées de 30 (3x10) comprimés et en flacons de PÉHD de 90 comprimés

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

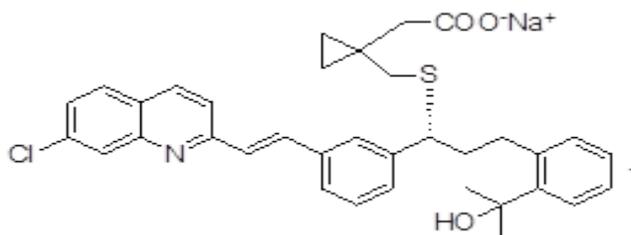
Dénomination commune : Montélukast sodique

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

Formule moléculaire : $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$

Masse moléculaire : 608,17 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le montélukast sodique est une poudre hygroscopique, de couleur blanche ou blanc cassé. Le montélukast sodique est librement soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, et de librement soluble à très soluble dans l'éthanol (96%).

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative des comprimés de montélukast à 10 mg

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 27 hommes adultes en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés APO-MONTELUKAST (montélukast sodique) à 10 mg (à l'étude) Apotex Inc. à celle des comprimés Singulair^{MD} (montélukast sodique) à 10 mg (Référence) de Merck Frosst Canada Ltée.

Sommaire des données sur la biodisponibilité comparative

Montélukast (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (hr.ng/mL)	2731,53 2833,71 (28,5)	2622,45 2720,61 (26,7)	104,16	98,51-110,14
ASC _I (hr.ng/mL)	2786,83 2892,57 (28,6)	2675,24 2778,06 (27,0)	104,17	98,46-110,21
C _{max} (ng/mL)	419,14 433,96 (28,3)	392,21 406,34 (27,4)	106,87	99,14-115,20
T _{max} § (h)	3,00 (1,50-5,00)	3,50 (1,50-5,00)		
T _{1/2} § (h)	5,53 (22,0)	5,58 (15,0)		

*Comprimés APO-MONTELUKAST (montélukast sodique) à 10 mg, Apotex Inc.

† Comprimés SINGULAIR^{MD} (montélukast sodique) à 10 mg de Merck Frosst Canada Ltée. Achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Résultats d'études – Asthme

Sujets de 15 ans et plus

L'efficacité du montélukast sodique dans le traitement de l'asthme chronique chez les sujets de 15 ans et 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 par 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 reliés 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 par 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

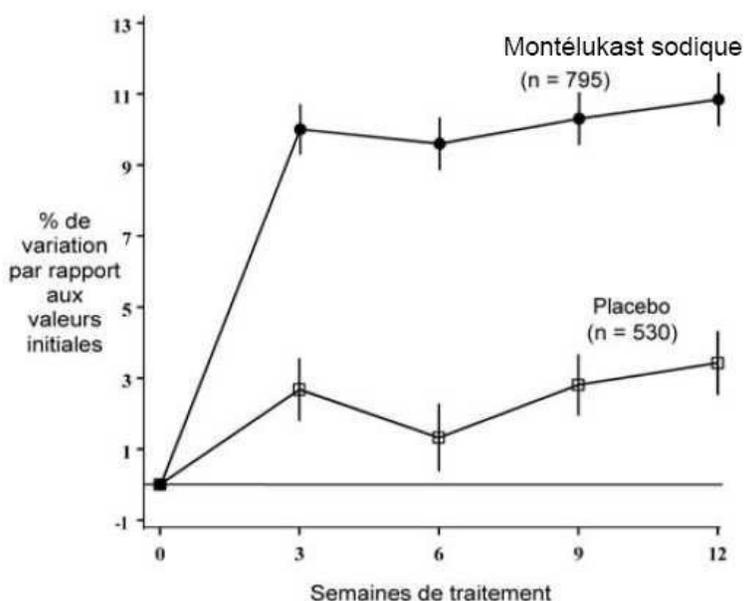
Comparativement au placebo, le montélukast sodique a entraîné une amélioration significative des paramètres de la fonction respiratoire (VEMS et débit expiratoire de pointe ou DEP) d'après les données de chaque étude et les données regroupées

Effets du montélukast sodique à la dose de 10 mg par jour sur les paramètres de la fonction respiratoire chez des sujets de 15 ans et 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)

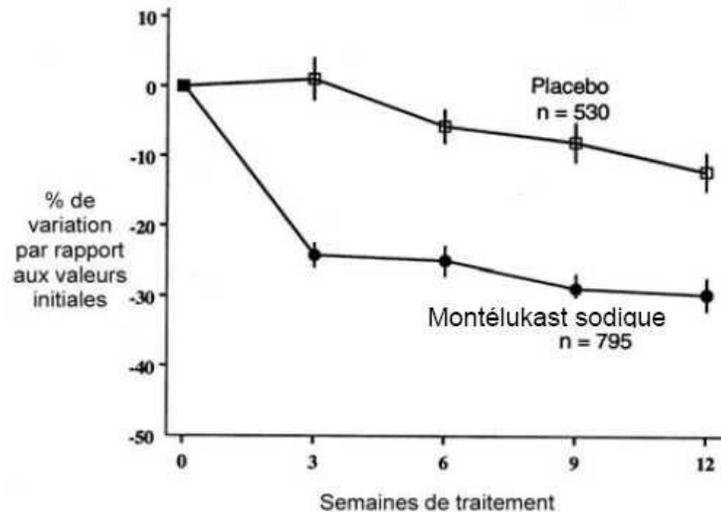


Recours aux bêta₂-agonistes

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 monoquotidienne 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 avec 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 par le montélukast sodique (chez 50 % des patients traités par 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 le montélukast sodique ont obtenu les mêmes résultats).

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 par 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 ($p = N.S.$). 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), englobant une population de patients adultes similaire dont l'asthme n'était pas adéquatement maîtrisé avec des corticostéroïdes en inhalation (béclométhasone à la dose de 400 mcg par jour), l'ajout du 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 par 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, 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 souffrant d'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 souffrant d'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 auprès de 110 adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus atteints 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 monoquotidiennes.

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.

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 du 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 et 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 à 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 5 000 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 > 5 000 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.

* Chez un adulte de 50 kg

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 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.

BIBLIOGRAPHIE

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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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(Suppl2):275A.
9. 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(Suppl7):282S.
10. 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.
11. 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.

12. Monographie de produit ^{Pr}SINGULAIR[®], montélukast (sous forme de montélukast sodique), Merck Canada Inc., Date de révision :22 juillet 2020; Numéro de contrôle : 230733.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-MONTELUKAST

Comprimés de montélukast
10 mg de montélukast (sous forme de montélukast sodique)

Norme du Apotex

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 d'APO-MONTELUKAST et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements se rapportant à APO-MONTELUKAST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ces renseignements avant que vous commencez à prendre ce médicament, même s'il vous a déjà été prescrit dans le passé. Certains des renseignements figurant dans le dépliant précédant ont pu être modifiés.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Asthme (pour patients âgés de 15 ans et plus)

Votre médecin vous a prescrit APO-MONTELUKAST pour le traitement de votre asthme, et notamment pour la prévention des symptômes durant la journée et la nuit.

APO-MONTELUKAST peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments pour aider au traitement et à la prévention de l'asthme. Votre médecin décidera quelle combinaison de médicaments fonctionnera le mieux pour vous.

Rhinite allergique saisonnière (pour patients âgés de 15 ans et plus)

Votre médecin vous a prescrit APO-MONTELUKAST pour le traitement de vos allergies saisonnières, y compris les symptômes diurnes et nocturnes, comme la congestion nasale, l'écoulement nasal, la démangeaison nasale et les éternuements, et la congestion nasale au réveil, le larmolement, et les yeux rouges et enflés qui démangent.

Bronchoconstriction provoqué par l'exercice (pour les adultes et les adolescents de 15 ans et plus atteints d'asthme) : Lorsqu'il est pris selon les directives, APO-MONTELUKAST prévient également le rétrécissement des voies aériennes provoqué par l'exercice.

Les effets de ce médicament :

APO-MONTELUKAST est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes qui bloque l'activité de substances appelées leucotriènes qui se trouvent dans les poumons. Les leucotriènes provoquent un rétrécissement et une enflure des voies respiratoires dans vos poumons. Le blocage des leucotriènes améliore les symptômes de l'asthme et aide à prévenir les crises d'asthme. Les leucotriènes peuvent aussi contribuer au développement des symptômes d'allergies. Le blocage des leucotriènes atténue ces symptômes d'allergies saisonnières (également connues en tant que fièvre des foins ou rhinite allergique saisonnière).

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

Vous ne devez pas prendre APO-MONTELUKAST si vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament. Voir « Quels sont les ingrédients non médicinaux ».

Quel est l'ingrédient médicinal :

Le montélukast sodique

Quels sont les ingrédients non médicinaux :

Comprimé pelliculé de 10 mg : Lactose monohydraté (Pharmatose 200 M), cellulose microcristalline (Avicel PH 101), croscarmellose sodique (AC-Di-Sol® de type SD-711), l'hydroxypropylcellulose (Klucel-LF), stéarate de magnésium (Ligamed MF-2-V), hydroxypropylcellulose, HPMC 2910 / Hypromellose 6cP, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, cire de carnauba et oxyde de fer rouge (NF).

Les formes posologiques :

APO-MONTELUKAST est présenté en comprimé pelliculé dosé à 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
De graves problèmes de santé mentale sont survenus chez des personnes lors d'un traitement par le montélukast sodique et même après l'arrêt du traitement. Ces problèmes peuvent survenir chez des personnes qui ont déjà eu ou non des problèmes de santé mentale. Vous devez cesser de prendre APO-MONTELUKAST et informer votre professionnel de la santé immédiatement si vous remarquez des changements inhabituels touchant votre comportement ou vos pensées, y compris n'importe lequel des symptômes suivants:

- agitation, y compris un comportement agressif ou de
- l'hostilité

- troubles de l'attention
- cauchemars ou rêves semblant réels
- dépression
- désorientation (confusion)
- sentiment d'anxiété
- irritabilité
- hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles)
- problèmes de mémoire
- symptômes obsessifs-compulsifs
- instabilité psychomotrice
- somnambulisme
- bégaiement
- pensées ou comportements suicidaires (y compris le suicide)
- tremblements
- troubles du sommeil
- mouvements musculaires incontrôlés

APO-MONTELUKAST ne peut pas traiter les crises d'asthme aigües. En cas de crise, vous devez suivre les directives que le médecin vous a données pour une telle situation.

On a signalé des changements graves du comportement ou de l'humeur chez des patients prenant du montélukast sodique. Si vous ressentez de tels changements lorsque vous prenez APO-MONTELUKAST (voir « EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE »), parlez-en avec votre médecin.

AVANT de prendre APO-MONTELUKAST, informez votre médecin si vous :

- souffrez de phénylcétonurie;
- avez des problèmes au niveau du foie;
- prenez d'autres médicaments;
- souffrez ou avez déjà souffert de problèmes médicaux ou d'allergies.

Vous devez aviser immédiatement votre médecin si vous commencez à présenter l'un des symptômes suivants :

- agitation, y compris comportement agressif ou hostilité;
- pensées ou actions suicidaires;
- anxiété, dépression (mauvaise humeur);
- 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;
- troubles de l'attention; troubles de la mémoire;
- bégaiement.

Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ou qui ont l'intention de le devenir doivent consulter leur médecin avant de prendre APO- MONTELUKAST.

Utilisation pendant l'allaitement

On ignore si le montélukast sodique est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous avez l'intention de le faire, consultez votre médecin avant de prendre APO- MONTELUKAST.

APO-MONTELUKAST n'affecte généralement pas l'habilité à conduire un véhicule ou opérer de la machinerie. Cependant, la réponse au médicament peut varier d'un individu à l'autre.

Certains effets secondaires (tels que les étourdissements et la somnolence) qui ont très rarement été signalés avec la prise d'APO-MONTELUKAST peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire ou à opérer de la machinerie.

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

Si votre asthme est aggravé par l'exercice, vous devriez 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, par exemple Aspirin*), il est important que vous continuiez à éviter de prendre de l'AAS ou d'autres anti- inflammatoires non stéroïdiens.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Asthme :

Pour les adultes et les adolescents de 15 ans et plus)

Prenez un comprimé APO-MONTELUKAST à 10 mg une fois par jour, en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives du médecin.

APO-MONTELUKAST doit être pris chaque jour durant toute la période prescrite par votre médecin en vue d'assurer la maîtrise de votre asthme. APO-MONTELUKAST n'est efficace dans le traitement de l'asthme que si vous poursuivez régulièrement le traitement.

Il est important que vous continuiez de **prendre APO-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 en même temps qu'APO-MONTELUKAST, votre médecin vous indiquera comment et quand prendre chaque médicament. Votre médecin augmentera ou diminuera les doses de ces médicaments, si nécessaire.

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

Prenez un comprimé APO-MONTELUKAST à 10 mg une fois par jour, en soirée, avec ou sans nourriture, tel que vous l'a prescrit votre médecin.

N'oubliez pas que le médecin a prescrit ce médicament uniquement pour votre usage. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.

Les visites de suivi chez votre médecin sont une condition propice au maintien de votre santé et de votre sécurité.

Surdose :

Si vous croyez que vous, ou la personne que vous soignez avez pris une trop grande quantité d' APO-MONTELUKAST, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même s'il n'y a pas de symptômes.

Dose oubliée :

Essayez de prendre APO-MONTELUKAST conformément aux directives de votre médecin. Cependant, si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez pas

deux doses en même temps.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires. APO-MONTELUKAST est généralement bien toléré.

Les réactions les plus fréquemment rapportées ont été les suivantes :

- 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.

En outre, on a rapporté les réactions suivantes :

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

Avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous notez 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 PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare			
Symptômes de réactions allergiques, tels gonflement 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, y compris rêves bizarres et insomnie	√		
Somnambulisme		√	
Troubles de l'attention, problèmes de mémoire		√	
Symptômes de problèmes au niveau du foie : nausées, vomissements, fatigue, ictère (jaunissement de la peau et des yeux), coloration foncée de l'urine symptômes semblables à ceux de la grippe, perte d'appétit et douleur à l'abdomen			√
Tendance accrue aux saignements, ecchymoses (bleus)		√	
Réactions cutanées graves (érythème polymorphe) qui peuvent survenir sans avertissement		√	
Modifications du comportement et de l'humeur (agitation y compris comportement agressif ou hostilité irritabilité, instabilité psychomotrice, symptômes obsessifs-compulsifs, anxiété, dépression (tristesse)		√	
Dépression		√	
Désorientation (incapacité de lire l'heure ou de reconnaître un lieu ou une personne)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Pensées et actions suicidaires			√
Bégaïement		√	
Tremblements		√	
Hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas)		√	
Convulsions ou crises			√
Palpitations (le cœur saute un battement)	√		
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GÉPA), auparavant nommée syndrome de Churg-Strauss : affection pseudogrippale, éruptions cutanées, picotements et sensation d'engourdissement dans les bras ou les jambes, douleur articulaires et sinusite importante			√
Enflure (inflammation) pulmonaire : problèmes respiratoires qui s'aggravent continuellement			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Garder tous les médicaments hors de portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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 en savoir davantage au sujet d'APO-MONTELUKAST :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 11 janvier 2022