**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrBIO-MONTELUKAST**
Montélukast sodique en comprimés à croquer
4 mg et 5 mg
Montélukast (sous forme de montélukast sodique)

**PrBIO-MONTELUKAST**
Comprimés de montélukast sodique
10 mg
Montélukast (sous forme de montélukast sodique)

USP
Antagoniste des récepteurs des leucotriènes

Biomed Pharma
204-5605 Av. de Gaspé
Montreal, Quebec
H2T 2A4

Date de préparation :
21 SEP 2015

Date de révision :
13 novembre 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 507091

## 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 ..... 5
EFFETS INDÉSIRABLES ..... 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ..... 12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ..... 13
SURDOSAGE ..... 15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ..... 15
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE ..... 19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..... 19

**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES ..... 20**
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES ..... 20
ÉTUDES CLINIQUES ..... 21
TOXICOLOGIE ..... 29
BIBLIOGRAPHIE ..... 31

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR ..... 33**

**[Pr]Bio-MONTELUKAST**

Montélukast sodique en comprimés à croquer USP
4 mg et 5 mg de montélukast (sous forme de montélukast sodique)

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

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration | Ingrédients non médicinaux |
|---|---|---|
| Orale | Comprimés / 10 mg | Comprimé à 10 mg : cire de carnauba, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de titane. |
| Orale | Comprimés à croquer / 4 mg, 5 mg | Comprimés à croquer à 4 mg et 5 mg : aspartame, arôme de cerise, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline et oxyde de fer rouge.<br><br>Phénylcétonurie **:** Les comprimés à croquer Bio-MONTELUKAST à 4 mg et à 5 mg contiennent respectivement 0,54 mg et 0,67 mg de phénylalanine (un composant de l'aspartame) par comprimé. |

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Asthme

Bio-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 et le traitement des patients asthmatiques souffrant d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS).

Bio-MONTELUKAST peut être administré seul ou en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement d'entretien de l'asthme chronique. Bio-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, Bio-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique additionnelle après un traitement initial avec un bêta$_2$-agoniste à courte durée d'action « au besoin », un corticostéroïde en inhalation ou encore un corticostéroïde en inhalation et un bêta$_2$-agoniste à action prolongée.

Chez les adultes, Bio-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique après un traitement avec un bêta$_2$-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, Bio-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique « au besoin » après un traitement avec un bêta$_2$-agoniste à courte durée d'action lorsque les patients continuent d'éprouver des symptômes et qu'ils ne peuvent utiliser un inhalateur de façon appropriée.

Bio-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**

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

**Rhinite allergique saisonnière**

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

**Enfants (< 2 ans) :** D'après les données fournies et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du montélukast sodique chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

**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'PG-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 traitements (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). Il faut réserver l'utilisation de Bio-MONTELUKAST aux patients atteints de rhinite allergique qui ne répondent pas de façon satisfaisante ou qui sont intolérants aux autres traitements. Chez les patients atteints d'asthme ou de bronchoconstriction provoquée par l'exercice, il faut prendre en compte les bienfaits et les risques de Bio-MONTELUKAST avant de le prescrire.**

**Les bienfaits et les risques de Bio-MONTELUKAST doivent être discutés 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 NP pendant la prise de Bio-MONTELUKAST. Si un changement de comportement est observé, si de nouveaux symptômes NP apparaissent ou si des pensées et/ou des comportements suicidaires se manifestent, il faut recommander au patient de cesser de prendre Bio-MONTELUKAST et de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

**Renseignements à transmettre au patient**

On doit conseiller aux patients de prendre Bio-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 que Bio-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.

**Comprimés à croquer**

**Phénylcétonurie :** Il faut informer les patients atteints de phénylcétonurie que les comprimés à croquer à 4 mg et à 5 mg contiennent respectivement 0,54 mg et 0,67 mg de phénylalanine (un composant de l'aspartame) par comprimé.

**Généralités**

On n'a pas encore établi l'efficacité du montélukast sodique par voie orale dans le traitement des crises d'asthme aiguës. Par conséquent, Bio-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 Bio-MONTELUKAST aux corticostéroïdes oraux ou en inhalation. Lorsqu'on prescrit Bio-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 Bio-MONTELUKAST. Bien que Bio-MONTELUKAST 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**

Des effets neuropsychiatriques graves ont été rapportés chez des adultes, des adolescents et des enfants traités au moyen du montélukast sodique. Parmi les effets indésirables rapportés avec 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 avec le montélukast sodique, 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 de Bio-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 de Bio-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 Bio-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. Dans un tel cas, les médecins doivent évaluer attentivement les risques et les bienfaits liés à la poursuite d'un traitement par Bio-MONTELUKAST.

**Affections à éosinophiles**

Dans de rares cas, les patients asthmatiques qui prennent Bio-MONTELUKAST peuvent présenter une éosinophilie généralisée, parfois accompagnée de signes cliniques de vascularite concordant avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), auparavant nommée 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 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 par le montélukast sodique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

**Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Bio-MONTELUKAST ne doit être utilisé durant la grossesse que s'il est jugé indispensable. Les données publiées issues d'études de cohortes prospectives et rétrospectives 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 Bio-MONTELUKAST 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, englobant 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 et 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).

**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 2 600 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 ≥ 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 sodique 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.

**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 le 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 par 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 par 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 et 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.

**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 1 751 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.

**<u>Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit</u>**
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 (dont des crises de colère chez les enfants), 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, 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 (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 rénaux et urinaires :** énurésie chez les enfants

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

**Affections à éosinophiles**

Dans de rares cas, les patients asthmatiques qui prennent Bio-MONTELUKAST 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 généralement, mais non exclusivement, reliés à une réduction de la

dose des corticostéroïdes administrés par voie orale. 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

Bio-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 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 µg 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 de Bio-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 Bio-MONTELUKAST, les médecins doivent discuter avec les patients et les aidants des bienfaits et des risques associés à son utilisation.

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

**Administration de Bio-MONTELUKAST avec d'autres médicaments pour le traitement contre l'asthme**
Bio-MONTELUKAST peut être ajouté à un traitement préexistant.

**Bronchodilatateurs :** Bio-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 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 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. Bio-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.

**<u>Dose recommandée et réglage de la posologie</u>**
**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.

**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 à 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 à 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 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**
Bio-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 obtenir les renseignements les plus récents sur la gestion d'une surdose de médicament présumée, contacter votre centre antipoison de la région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

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, on a administré du montélukast sodique 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 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 ($LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$) sont des eicosanoïdes 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 ($CysLT_1$) 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 $CysLT_1$ (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 $LTC_4$, $LTD_4$ et $LTE_4$ au site du récepteur $CysLT_1$ 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 $LTD_4$ chez des patients asthmatiques. Des doses de seulement 5 mg peuvent enrayer de façon substantielle la bronchoconstriction causée par les $LTD_4$. 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 $bêta_2$-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 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 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 sodique 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.

La concentration maximale du comprimé à croquer à 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, l'ingestion d'aliments n'a pas d'effet clinique important lors du traitement prolongé au moyen du comprimé à croquer. On ne dispose d'aucune donnée comparative quant à la pharmacocinétique du montélukast administré à raison de deux comprimés à croquer à 5 mg ou à raison de un comprimé à 10 mg enrobé par film.

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

**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 hématoencéphalique. En outre, 24 heures après l'administration de la dose, les concentrations de radioactivité retrouvées dans tous les autres tissus étaient minimes.

**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.

Les résultats d'études pharmacocinétiques montrent que la courbe des concentrations plasmatiques du comprimé à croquer à 4 mg chez des enfants de 2 à 5 ans et du comprimé à croquer à 5 mg chez des enfants de 6 à 14 ans s'est révélée semblable à celle du comprimé à 10 mg enrobé par film chez les adultes. Le comprimé à croquer à 5 mg est recommandé chez les enfants de 6 à 14 ans et le comprimé à croquer à 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 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 les comprimés à 10 mg enrobés par film, ainsi que les comprimés à croquer à 4 mg et à 5 mg à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Pour les plaquettes alvéolées, garder les comprimés dans leur emballage original.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé à croquer Bio-MONTELUKAST à 4 mg et 5 mg contient, respectivement, 4,2 et 5,2 mg de montélukast sodique, soit les équivalents molaires respectifs de 4,0 et 5,0 d'acide libre, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : aspartame, arôme de cerise, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline et oxyde de fer rouge.

Chaque comprimé pelliculé Bio-MONTELUKAST à 10 mg contient 10,4 mg de montélukast sodique, soit l'équivalent molaire de 10,0 mg d'acide libre, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de titane.

Les comprimés à croquer Bio-MONTELUKAST à 5 mg sont présentés sous forme de comprimés roses, ronds et biconvexes, portant l'inscription gravée « AUM102 » sur une face et aucune inscription à l'endos. Offerts en plaquettes alvéolées de 3 x 10 comprimés.

Les comprimés à croquer Bio-MONTELUKAST à 4 mg sont présentés sous forme de comprimés roses, ovales et biconvexes, portant l'inscription gravée « AUM103 » sur une face et aucune inscription à l'endos. Offerts en plaquettes alvéolées de 3 x 10 comprimés.

Bio-MONTELUKAST à 10 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés beiges, ronds et biconvexes, portant l'inscription gravée « M10 » sur une face et aucune inscription à l'endos. Offerts en plaquettes alvéolées de 3x10 comprimés ou de 10x10 comprimés et en flacons de PEHD de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : Montélukast sodique

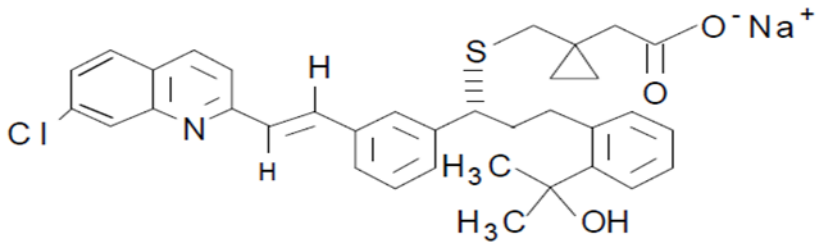
Nom chimique : Acétate de sodium [1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin 2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl] méthyl] cyclopropyl]

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

Formule moléculaire : $C_{35}H_{35}ClNNaO_3S$

Masse moléculaire : 608,18 g/mol

Formule développée :




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

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

**Comprimés à croquer Bio-MONTELUKAST à 5 mg :**
Une étude de type croisé avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, a été menée auprès d'hommes adultes en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés à 5 mg à croquer Bio-MONTELUKAST (Biomed Pharma) à celle des comprimés à 5 mg à croquer Singulair® (Merck Sharp & Dohme Limited, Royaume Uni). Les données de biodisponibilité comparative provenant des 26 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

| **Comprimé de montélukast**<br>(1 x 5 mg)<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Paramètre | À l'étude* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| $ASC_T$ (ng.h/mL) | 1583,50<br>1642,30 (25,50) | 1580,80<br>1670,80 (33,80) | 100,2 | 95,4 – 105,2 |
| $ASC_I$ (ng.h/mL) | 1601,80<br>1660,90 (25,40) | 1601,40<br>1691,80 (33,70) | 100,0 | 95,3 – 105,0 |
| $C_{max}$<br>(ng/mL) | 268,60<br>274,70 (21,10) | 259,10<br>274,90 (37,90) | 103,7 | 94,3 – 114,0 |
| $T_{max}$€<br>(h) | 2,90 (36,10) | 2,90 (38,00) | | |
| $t_{½}$€<br>(h) | 5,80 (22,50) | 5,40 (24,30) | | |

*Comprimés à croquer Bio-MONTELUKAST (montélukast sodique) à 5 mg (Biomed Pharma)
† Comprimés à croquer SINGULAIR® (montélukast sodique) à 5 mg de (Merck Sharp & Dohme Limited, Royaume-Uni) achetés aux États-Unis.
€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

**Comprimés Bio-MONTELUKAST à 10 mg :**

Une étude de type croisé avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, a été menée auprès d'hommes adultes en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Bio-MONTELUKAST (Biomed pharma) à 10 mg, à celle de Singulair® (Merck Sharp & Dohme Limited, Royaume Uni ou Merck Sharp & Dohme BV, les Pays Bas ) à 10 mg. Les données de biodisponibilité comparative provenant des 27 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES SUR LA BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| **Comprimé de montélukast**<br>(1 x 10 mg)<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Paramètre pharmacocinétique | À l'étude* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| $ASC_T$ (ng.h/mL) | 2833,60<br>3001,90 (34,10) | 3068,40<br>3190,20 (26,20) | 92,3 | 84,5 - 100,9 |
| $ASC_I$ (ng.h/mL) | 2907,20<br>3072,00 (33,40) | 3133,60<br>3255,70 (25,90) | 92,8 | 85,2 - 101,0 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 445,40<br>481,80 (37,40) | 479,00<br>506,60 (31,60) | 93,0 | 84,9 - 101,9 |
| $T_{max}$€ (h) | 3,40 (46,40) | 3,40 (45,10) | | |
| $t_{½}$€ (h) | 5,00 (15,30) | 5,00 (30,50) | | |

*Comprimés Bio-MONTELUKAST (montélukast sodique) à 10 mg (Biomed Pharma)

† Comprimés SINGULAIR® (montélukast sodique) à 10 mg de (Merck Sharp & Dohme Limited, Royaume-Uni ou Merck Sharp & Dohme BV, les Pays Bas)

€ 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 bêta$_2$-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 bêta$_2$-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.

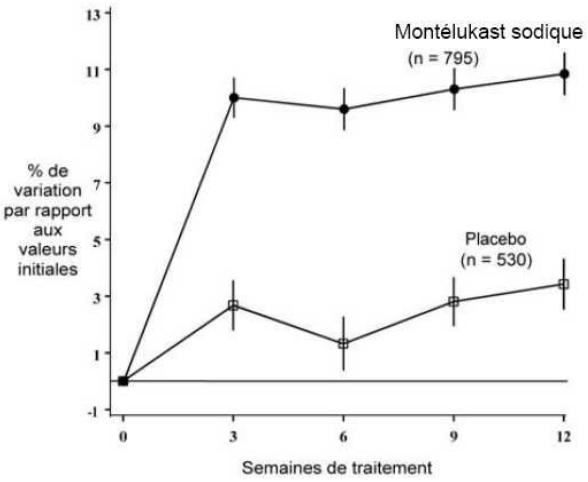
**Fonction respiratoire**
Comparativement au placebo, le montélukast sodique a entraîné une amélioration significative des paramètres de la fonction respiratoire (VEMS et débit expiratoire de pointe ou DEP) d'après les données de chaque étude et les données regroupées :

**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 |

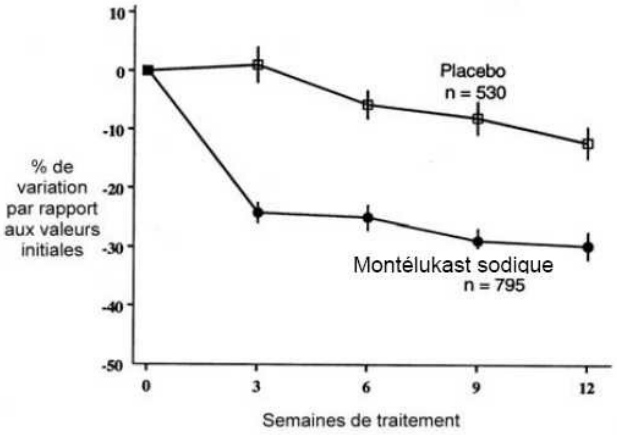
* Amélioration significative par rapport au placebo ($p \leq 0{,}001$)

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




**Recours aux bêta$_2$-agonistes**
La nécessité de recourir, au besoin, aux bêta$_2$-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 bêta$_2$-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 bêta$_2$-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 g 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).

**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 bêta$_2$-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 bêta$_2$-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 monoquotidienne 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 aléatoire 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 centimètres par 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 bêta$_2$-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 à 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 bêta$_2$-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 de

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 bêta$_2$-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 sujets adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus, 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.

Lors d'une étude croisée de deux jours menée auprès de 27 enfants de 6 à 14 ans atteints d'asthme et 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.

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 (larmoiement, 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/m$^2$) et à des rats (29 500 mg/m$^2$), aucun décès n'a été observé à la dose maximale évaluée ($DL_{50}$ 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)[1]. Par conséquent, aucun de ces résultats n'empêche l'administration du montélukast sodique aux doses thérapeutiques chez les adultes et les enfants.

### Carcinogenèse

Aucun indice d'effet tumorigène n'a été observé dans une étude de carcinogenèse 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/m$^2$), ni dans une étude de carcinogenèse 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/m$^2$).

### 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.

[1] Chez un adulte de 50 kg

**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/m$^2$). 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/m$^2$). 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/m$^2$).

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/m$^2$) 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/m$^2$).

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, Bio-MONTELUKAST 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. 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. SINGULAIR® (comprimés, 10 mg; comprimés à croquer, 4 mg et 5 mg; granules, 4 mg / sachet), numéro de contrôle 250712, monographie de produit, Organon Canada Inc. (2021-05-05)

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**[Pr]Bio-MONTELUKAST**
**Montélukast sodique en comprimés à croquer**

**[Pr] Bio-MONTELUKAST**
**Comprimés de montélukast sodique**

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 Bio-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 Bio-MONTELUKAST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Veuillez lire ces renseignements avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre ce médicament, même s'il vous a déjà été prescrit par 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 les adultes, les adolescents et les enfants de 2 à 14 ans) :**
Votre professionnel de la santé a prescrit Bio-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.

Bio-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 professionnel de la santé décidera quelle association médicamenteuse conviendra le mieux à vous ou à votre enfant.

**Rhinite allergique saisonnière (pour les adultes et les adolescents de 15 ans et plus)**
Votre professionnel de la santé vous a prescrit Bio-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; larmoiement, démangeaisons, rougeur et gonflement des yeux.

**Bronchoconstriction provoquée par l'exercice (pour les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus atteints d'asthme) :** Lorsqu'il est pris selon les directives, Bio-MONTELUKAST prévient également le rétrécissement des voies aériennes provoqué par l'exercice.

**Les effets de ce médicament :**
Bio-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 ou votre enfant ne devez pas prendre Bio-MONTELUKAST si vous ou votre enfant 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 à 10 mg enrobé par film :** cire de carnauba, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de titane.

**Comprimés à croquer à 4 mg et 5 mg :** aspartame, arôme de cerise, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline et oxyde de fer rouge.

**Phénylcétonurie :** Les comprimés à croquer Bio-MONTELUKAST à 4 mg et à 5 mg contiennent respectivement 0,54 et 0,67 mg de phénylalanine.

**Les formes posologiques** :
Bio-MONTELUKAST est présenté en comprimé pelliculé dosé à 10 mg et en comprimé à croquer à 4 mg et 5 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 Bio-MONTELUKAST** 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 Bio-MONTELUKAST et informer

votre professionnel de la santé immédiatement si vous remarquez des changements inhabituels touchant votre comportement ou vos pensées ou ceux de votre enfant, y compris n'importe lequel des symptômes suivant :

- 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

**Bio-MONTELUKAST ne peut pas traiter les crises d'asthme aiguës.** En cas de crise, vous devez suivre les directives que le professionnel de la santé vous a données pour une telle situation.

On a signalé des changements graves au niveau du comportement et de l'humeur chez des patients prenant Bio-MONTELUKAST. Si vous ou votre enfant ressentez de tels changements lorsque vous prenez Bio-MONTELUKAST (voir « EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE »), parlez-en avec votre professionnel de la santé.

**AVANT** de prendre Bio-MONTELUKAST, informez votre professionnel de la santé si vous :

- présentez une 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 professionnel de la santé si vous commencez à présenter l'un des symptômes suivants :

- agitation, y compris comportement agressif ou hostilité (dont des crises de colère chez les enfants);
- pensées ou actions suicidaires;
- anxiété, dépression (humeur triste);
- 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 ou de la mémoire.
- bégaiement

**Utilisation pendant la grossesse**
Les femmes enceintes ou qui ont l'intention de le devenir doivent consulter leur professionnel de la santé avant de prendre Bio-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 professionnel de la santé avant de prendre Bio-MONTELUKAST.

Bio-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 de Bio-MONTELUKAST peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire ou à opérer de la machinerie.

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

Si votre asthme est aggravé par l'exercice, vous devriez continuer à prendre les médicaments que le professionnel de la santé 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, Bio-MONTELUKAST ne cause pas d'interactions avec les autres médicaments que vous pourriez prendre. Toutefois, certains médicaments peuvent altérer le mode d'action de Bio-MONTELUKAST ou Bio-MONTELUKAST peut nuire au mode d'action des autres médicaments que vous prenez. Il est important d'informer votre professionnel de la

santé 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 :**

**Adultes de 15 ans et plus :**
Prenez un comprimé Bio-MONTELUKAST à 10 mg une fois par jour en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives de votre professionnel de la santé.

**Patients de 6 à 14 ans :**
Prenez un comprimé à croquer Bio-MONTELUKAST à 5 mg une fois par jour en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives de votre professionnel de la santé.

**Patients de 2 à 5 ans :**
Les patients peuvent prendre un comprimé à croquer Bio-MONTELUKAST à 4 mg une fois par jour, en soirée, avec ou sans aliments, selon les directives du professionnel de la santé.

Bio-MONTELUKAST doit être pris chaque jour durant toute la période prescrite par votre professionnel de la santé en vue d'assurer la maîtrise de l'asthme. Bio-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 Bio-MONTELUKAST chaque jour, tel qu'il a été prescrit par le professionnel de la santé, même en l'absence de symptômes ou lors d'une crise d'asthme.**

Si vous prenez d'autres médicaments en même temps que Bio-MONTELUKAST, votre professionnel de la santé vous indiquera comment et quand prendre chaque médicament. Votre professionnel de la santé 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 Bio-MONTELUKAST à 10 mg une fois par jour, en soirée, avec ou sans nourriture, tel que vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.

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

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

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous, ou une personne que vous soignez, avez pris trop de Bio-MONTELUKAST, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de la région ou signalez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes .

**Dose oubliée :**
Essayez de prendre Bio-MONTELUKAST conformément aux directives de votre professionnel de la santé. 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. Bio-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, troubles de l'attention
- troubles de la mémoire, instabilité psychomotrice, somnambulisme, troubles du sommeil, y compris rêves bizarres et insomnie, mouvements musculaires incontrôlés
- étourdissements, somnolence, picotements/ engourdissements
- saignements de nez
- douleurs articulaires, douleurs musculaires, crampes musculaires; bosses rouges sous la peau, sensibles au toucher, le plus souvent sur les jambes
- faiblesse/ fatigue
- enflure
- fièvre

- énurésie chez les enfants

Avertissez votre professionnel de la santé 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 cherchez des soins médicaux immédiats |
|---|---|---|---|---|
| | | 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 rare | 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), faible taux de plaquettes dans le sang | | √ | |
| | Réactions cutanées graves (érythème polymorphe) qui peut survenir sans avertissement | | √ | |
| | Modifications du comportement et de l'humeur (agitation y compris comportement agressif ou hostilité [dont des crises de colère chez les enfants]), irritabilité, instabilité psychomotrice, symptômes obsessifs-compulsifs, anxiété, dépression (tristesse) | | | |
| | Désorientation (incapacité de lire l'heure ou de reconnaître un lieu ou une personne) | | √ | |
| | Pensées et actions suicidaires | | | √ |
| | Bégaiement | | √ | |
| | Tremblements | | √ | |
| | Hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) | | √ | |
| | Convulsions ou crises | | | √ |
| | 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 | | | √ |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non

mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## COMMENT LE CONSERVER

Conserver les comprimés à croquer à 4 mg et 5 mg et les comprimés à 10 mg enrobés par film à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière. Conserver les comprimés offerts en plaquettes alvéolées dans leur emballage original.

**Garder hors de la portée des enfants.**

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (canada.ca/drug-device-reporting) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**Pour en savoir plus sur Bio-MONTELUKAST :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements pour le consommateur. Vous pouvez les obtenir sur le site Web des Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); ou en contactant Biomed Pharma : info@biomed-pharma.ca ou +1 (888) 731-6703.

Ce dépliant a été rédigé par Biomed

Pharma. Date de révision :

13 novembre 2026