

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr APO-MONTELUKAST**

**comprimés de montélukast sodique USP**

**10 mg**

**comprimés à croquer de montélukast sodique USP**

**4 mg et 5 mg**

**Antagoniste des récepteurs des leucotriènes**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Weston (Ontario)  
M9L 1T9**

**Numéro de la demande : 206589**

**Date d'approbation initiale :**  
11 octobre 2011

**Date de révision :**  
11 juillet 2017

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	22
TOXICOLOGIE .....	30
RÉFÉRENCES .....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>32</b>

## Pr APO-MONTELUKAST

**comprimés de montélukast sodique USP 10 mg**

**comprimés à croquer de montélukast sodique USP 4 mg et 5 mg**

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg	Comprimés à 10 mg pelliculés : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
	Comprimés à croquer à 4 mg et à 5 mg	Comprimé à croquer à 4 mg et à 5 mg : aspartame, arôme de cerise, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.
		Phénylcétonurie : Les comprimés à croquer APO-MONTELUKAST à 4 mg et à 5 mg contiennent respectivement 1,344 et 1,68 mg de phénylalanine.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-MONTELUKAST (montélukast sodique) est indiqué chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour la prévention et le traitement à long terme de l'asthme, y compris la prévention des symptômes diurnes et nocturnes, le traitement des patients asthmatiques souffrant d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) et la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'exercice.

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

Chez les patients qui continuent d'éprouver des symptômes d'asthme, APO-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique additionnelle après un traitement initial avec un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action administré au besoin, un corticostéroïde en inhalation ou encore un corticostéroïde en inhalation et un bêta<sub>2</sub>-agoniste à action prolongée.

Chez les adultes, APO-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique après un traitement avec un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action administré 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, APO-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique après un traitement avec un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action administré au besoin lorsque les patients continuent d'éprouver des symptômes et qu'ils ne peuvent utiliser leur inhalateur de façon appropriée.

APO-MONTELUKAST peut être une option thérapeutique chez les patients qui présentent une bronchoconstriction provoquée par l'exercice.

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Renseignements à transmettre au patient**

On doit conseiller aux patients de prendre le montélukast sodique 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 le montélukast sodique n'est pas indiqué pour le traitement des crises d'asthme aigu. 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 1,344 mg et 1,68 mg de phénylalanine (un composant de l'aspartame) par comprimé.

### **Généralités**

On n'a pas encore établi l'efficacité du montélukast sodique administré par voie orale dans le traitement des crises d'asthme aigu. Par conséquent, le montélukast sodique ne doit pas être utilisé pour le traitement des crises d'asthme aigu. 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 le montélukast sodique aux corticostéroïdes oraux ou en inhalation.

Lorsqu'on prescrit le montélukast sodique 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 le montélukast sodique. Bien que le montélukast sodique soit efficace pour améliorer la fonction des voies aériennes chez les patients asthmatiques qui présentent une intolérance connue à l'AAS, le médicament ne semble pas atténuer la bronchoconstriction provoquée par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens chez ce type de patients.

### **Effets neuropsychiatriques signalés après la commercialisation du produit**

Des effets neuropsychiatriques ont été signalés chez des adultes, des adolescents et des enfants traités avec le montélukast sodique. Parmi les effets indésirables signalés avec l'emploi du montélukast sodique après la commercialisation du produit, on compte les suivants : agitation, comportement agressif ou hostilité, anxiété, dépression, désorientation, troubles de l'attention, rêves bizarres, hallucinations, insomnie, irritabilité, troubles de la mémoire, instabilité psychomotrice, somnambulisme, pensées et comportement suicidaires (y compris suicide) et tremblements. Les détails cliniques de certains rapports de pharmacovigilance concernant le montélukast sodique concordent avec un effet attribuable au médicament.

Les médecins doivent discuter de ces effets indésirables avec leurs patients ou les soignants. Les patients ou les soignants doivent aviser le médecin en présence de ces effets. Dans un tel cas, les médecins doivent évaluer attentivement les risques et les bienfaits liés à la poursuite d'un traitement avec le montélukast sodique.

### **Affections à éosinophiles**

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

### **Fonctions hépatique/biliaire**

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

**Pharmacovigilance :** Selon les données de pharmacovigilance, une élévation des transaminases sériques a été signalée chez des patients traités avec le montélukast sodique. De telles élévations se sont généralement révélées asymptomatiques et transitoires. Des effets indésirables hépatiques graves, tel un ictère, ont été signalés, bien qu'aucun cas de décès ou de transplantation hépatique n'ait pu être attribué au traitement avec le montélukast sodique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** On n'a pas évalué l'effet du montélukast sodique chez les femmes enceintes; par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse que s'il est jugé indispensable.

D'après les données de pharmacovigilance obtenues à l'échelle mondiale, de rares cas de malformations congénitales des membres ont été signalés chez les enfants des femmes traitées avec le montélukast sodique pendant la grossesse. Dans la plupart des cas, ces femmes avaient également pris d'autres médicaments contre l'asthme au cours de leur grossesse. Aucun lien de cause à effet n'a cependant été établi entre la survenue de tels événements et la prise de montélukast sodique.

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

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

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

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

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

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

### **Effets indésirables signalés au cours des études cliniques**

#### **Adultes de 15 ans et plus atteints d'asthme**

L'innocuité du montélukast sodique a été évaluée chez près de 2 600 adultes asthmatiques âgés 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  $\geq 1$  % des patients traités avec le montélukast sodique, et à une plus grande fréquence qu'avec le placebo, ont été des douleurs abdominales et des céphalées. La fréquence de ces effets n'a pas différé de façon significative entre les deux groupes.

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

<b>Effets indésirables survenus chez <math>\geq 1</math> % des patients et à une fréquence supérieure ou égale à celle observée avec le placebo, indépendamment de la relation avec le médicament</b>		
	<b>Comprimés de montélukast sodique 10 mg/jour (%) (n = 1 955)</b>	<b>Placebo (%) (n = 1 180)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Asthénie/fatigue	1,8	1,2
Fièvre	1,5	0,9
Douleur abdominale	2,9	2,5
Traumatisme	1,0	0,8
<b>Troubles de l'appareil digestif</b>		
Diarrhée	3,1	3,1
Dyspepsie	2,1	1,1
Gastro-entérite infectieuse	1,5	0,5
Douleur dentaire	1,7	1,0
<b>Système nerveux/troubles psychiatriques</b>		
Étourdissements	1,9	1,4
Céphalées	18,4	18,1

<b>Effets indésirables survenus chez <math>\geq 1</math> % des patients et à une fréquence supérieure ou égale à celle observée avec le placebo, indépendamment de la relation avec le médicament</b>		
	<b>Comprimés de montélukast sodique 10 mg/jour (%) (n = 1 955)</b>	<b>Placebo (%) (n = 1 180)</b>
Insomnie	1,3	1,3
<b>Troubles de l'appareil respiratoire</b>		
Congestion nasale	1,6	1,3
Toux	2,7	2,4
Grippe	4,2	3,9
<b>Réactions de la peau/structures cutanées</b>		
Éruptions cutanées	1,6	1,2
<b>Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire*</b>		
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 (comprimés de montélukast sodique et placebo, respectivement) : ALAT et ASAT : 1 935, 1 170; pyurie : 1 924, 1 159.

Dans des études cliniques, 544 patients ont été traités avec du montélukast sodique pendant au moins 6 mois, 253 pendant 1 an et 21 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. Dans des études cliniques, de façon cumulative, 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  $\geq 2$  % 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 asthmatiques 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 signalé chez  $> 1$  % des patients traités avec le montélukast sodique, et à une plus grande fréquence qu'avec le placebo, a été la soif. La fréquence de cet effet n'a pas différé de façon significative entre les deux groupes. Au total, 363 enfants de 2 à 5 ans ont été traités avec le montélukast sodique. Parmi ces patients, 338 ont reçu un traitement continu pendant au moins



6 mois et 256 pendant plus d'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.

### **Enfants de 6 mois à 2 ans atteints d'asthme**

Le montélukast sodique a été évalué chez 175 enfants asthmatiques de 6 mois à 2 ans. Dans une étude clinique de 6 semaines, contrôlée par placebo, les effets indésirables considérés comme reliés au traitement et signalés chez > 1 % des patients traités avec le montélukast sodique, et à une plus grande fréquence qu'avec le placebo, ont été les suivants : diarrhée, hyperkinésie, asthme, dermatite eczématiforme et éruptions cutanées. La fréquence de ces effets n'a pas différé de façon significative entre les deux groupes.

### **Adultes 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 adultes 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 signalé chez  $\geq 1$  % des patients traités avec le montélukast sodique et à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo, n'a été observé. La fréquence de la somnolence a été semblable à celle observée avec le placebo.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

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

**Infections et infestations :** infection des voies respiratoires supérieures

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

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

**Troubles psychiatriques :** agitation, y compris comportement agressif ou hostilité (dont des crises de colère chez les enfants), très rarement signalée comme une manifestation grave; anxiété, dépression, désorientation, troubles de l'attention, irritabilité, troubles de la mémoire, 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

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

**Troubles musculosquelettiques, 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 pharmacovigilance, une élévation des transaminases sériques a été signalée chez des patients traités avec du montélukast sodique. De telles élévations se sont généralement révélées asymptomatiques et transitoires. Des effets indésirables hépatiques graves, tel un ictère, ont été signalés, bien qu'aucun cas de décès ou de transplantation hépatique n'ait pu être attribué au traitement avec le montélukast sodique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Troubles rénaux et urinaires :** énurésie chez les enfants

**Troubles de l'organisme entier :** asthénie/fatigue, œdème, pyrexie

### **Affections à éosinophiles**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

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

thyroïdiennes, des sédatifs hypnotiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des benzodiazépines et des décongestionnants.

Des études *in vitro* ont démontré que le montélukast est un inhibiteur puissant du CYP 2C8. Toutefois, les données d'une étude clinique évaluant les interactions médicamenteuses entre le montélukast et la rosiglitazone (un substrat représentatif des médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C8), auprès de 12 sujets en bonne santé, n'ont montré aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, ce qui indique que le montélukast n'exerce pas *in vivo* d'inhibition du CYP 2C8. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le montélukast modifie la biotransformation des médicaments métabolisés par cette enzyme (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 triméthoprim) 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  $\geq 100$  mg par jour, le montélukast à l'état d'équilibre pharmacocinétique :

- n'a pas influé de façon significative sur les concentrations plasmatiques de l'un ou l'autre des composants d'un contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 35 µg d'éthinylestradiol;

- n'a pas modifié de façon significative sur le plan clinique la courbe des concentrations plasmatiques de la prednisone administrée par voie orale et de la prednisolone administrée par voie intraveineuse.

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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 celle du soir. Toutefois, aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique du montélukast, que le médicament ait été administré le matin ou en soirée.

### **Recommandations d'ordre général**

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

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

APO-MONTELUKAST peut être ajouté à un traitement préexistant :

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

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

**Corticostéroïdes oraux :** Des données restreintes semblent indiquer qu'APO-MONTELUKAST peut procurer des bienfaits cliniques additionnels aux patients qui suivent un traitement avec des corticostéroïdes oraux.

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

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

La posologie pour les adultes de 15 ans et plus est de 1 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 1 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 1 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 d'ajuster la posologie chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée, ni en fonction du sexe.

### **Dose oubliée**

APO-MONTELUKAST doit être pris conformément aux directives. Toutefois, si l'on oublie une dose, il faut reprendre le calendrier habituel.

## **SURDOSAGE**

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

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

Des réactions aiguës de surdosage ont été signalées 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<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub>) 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<sub>1</sub>) 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 associés 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<sub>1</sub> (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<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub> au site du récepteur CysLT<sub>1</sub> sans activité agoniste.

### **Pharmacodynamie**

Le montélukast exerce une action inhibitrice sur les récepteurs des cystéinyl-leucotriènes dans les voies aériennes comme en témoigne sa capacité d'enrayer la bronchoconstriction provoquée par l'inhalation de LTD<sub>4</sub> chez des patients asthmatiques. Des doses de 5 mg à peine peuvent enrayer de façon substantielle la bronchoconstriction causée par les LTD<sub>4</sub>. Dans une étude contrôlée par placebo, avec permutation (n = 12), le montélukast sodique a inhibé à 75 % et à 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<sub>2</sub>-agoniste.

Des études cliniques effectuées auprès d'adultes 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 unquotidiennes.

L'effet du montélukast sodique sur les granulocytes éosinophiles dans la circulation périphérique a été évalué dans des essais cliniques menés 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.

Aucun essai clinique n'a été effectué 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 essais cliniques ont mis en évidence l'efficacité du montélukast chez des adultes et des enfants qui avaient reçu le médicament en soirée, indépendamment de l'heure d'ingestion des aliments.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Après administration orale, le montélukast est rapidement absorbé. Lorsqu'il est administré à des adultes à jeun, le comprimé pelliculé à 10 mg atteint sa concentration maximale ( $C_{\max}$ ) moyenne en 3 à 4 heures ( $T_{\max}$ ). La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 64 %. Ni la biodisponibilité orale ni la  $C_{\max}$  du médicament ne sont influencées par la prise d'un repas standard le matin ou la prise d'une collation riche en matières grasses en soirée. L'innocuité et l'efficacité du montélukast ont été démontrées dans des essais cliniques au cours desquels le comprimé à croquer à 4 mg, le comprimé à croquer à 5 mg et le comprimé pelliculé à 10 mg avaient été administrés en soirée, indépendamment de l'heure d'ingestion des aliments. L'innocuité du montélukast sodique a également été démontrée dans une étude clinique dans laquelle les granulés à 4 mg ont été administrés par voie orale 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 2 comprimés à croquer à 5 mg et à raison de 1 comprimé pelliculé à 10 mg.

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.

Il a été démontré que les granulés à 4 mg administrés par voie orale à des adultes en bonne santé à jeun et les comprimés à croquer à 4 mg sont bioéquivalents. Cette bioéquivalence a été également démontrée lorsque les granulés ont été administrés avec de la purée de pommes. L'administration conjointe de granulés et d'un repas riche en matières grasses a entraîné une réduction du taux d'absorption ( $C_{\max} = 112,8$  p/r à  $175,4$  ng/ml avec et sans repas riche en matières grasses,

respectivement), bien que le degré d'absorption n'ait pas été modifié par les aliments (aire sous la courbe  $[ASC_T] = 1\,133,8$  p/r à  $1\,119,2$  ng•h/ml avec et sans repas riche en matières grasses, respectivement).

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

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

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

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

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

### **Populations et situations particulières**

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

Les résultats d'études pharmacocinétiques montrent que la courbe des concentrations plasmatiques des granulés à 4 mg pour administration orale chez des enfants de 6 mois à 2 ans, 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 pelliculé à 10 mg 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. En raison de la bioéquivalence entre le comprimé à croquer à 4 mg et les granulés à 4 mg pour administration orale, ces derniers peuvent aussi être utilisés comme solution de rechange au 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 ajustement de la posologie n'est nécessaire chez ces patients.

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

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

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

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

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les comprimés pelliculés à 10 mg et 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.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé pelliculé à 10 mg renferme 10,4 mg de montélukast sodique, soit l'équivalent molaire de 10,0 mg d'acide libre, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose anhydre, silice colloïdale et stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé est composé de dioxyde de titane, d'hydroxypropylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose, d'oxyde de fer jaune et d'oxyde de fer rouge.

Chaque comprimé à croquer à 4 mg et à 5 mg renferme, respectivement, 4,2 mg et 5,2 mg de montélukast sodique, soit l'équivalent molaire de 4,0 mg et de 5,0 mg d'acide libre. Ces deux comprimés à croquer contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : aspartame, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, mannitol, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et arôme (artificiel) de cerise.

Les comprimés APO-MONTELUKAST à 10 mg sont de couleur beige, de forme carrée aux coins arrondis, biconvexes et pelliculés, et portent l'inscription « APO » gravée d'un côté et « M10 » de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés à croquer APO-MONTELUKAST à 5 mg sont des comprimés à croquer de couleur rose inégale, de forme ronde et biconvexe, et portent l'inscription « APO » gravée d'un côté et « M 5 » de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

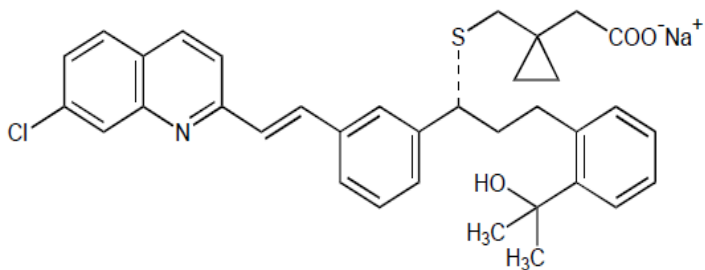
Les comprimés à croquer APO-MONTELUKAST à 4 mg sont des comprimés à croquer de couleur rose inégale, de forme ronde et biconvexe, et portent l'inscription « APO » gravée d'un côté et « M 4 » de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune	:	montélukast sodique
Nom chimique	:	Sel monosodique de l'acide [ <i>R-(E)</i> ]-1-[(1-{3-[2-(7-chloro-2-quinoliny)éthényl]phényl}-3-[2-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]propyl}thio)méthyl]cyclopropane acétique
Formule moléculaire	:	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> ClNNaO <sub>3</sub> S
Masse moléculaire	:	608,17 g/mol
Formule développée	:	



Propriétés physicochimiques :	Le montélukast sodique est une poudre hygroscopique, optiquement active, blanche à jaune clair qui s'écoule librement. Il est franchement soluble dans l'éthanol, le méthanol et l'eau, et presque insoluble dans l'acétonitrile.
-------------------------------	---

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à double insu, à dose unique, avec répartition aléatoire standard à deux permutations, a été menée auprès de volontaires de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. Le tableau suivant résume les résultats portant sur 23 volontaires ayant terminé l'étude. On a mesuré et comparé la vitesse et le degré d'absorption du montélukast après l'administration d'une seule dose par voie orale (1 comprimé à 10 mg) d'APO-MONTELUKAST en comprimés à 10 mg (Apotex inc.) et de Singulair<sup>MD</sup> en comprimés à 10 mg (Merck Frosst Canada ltée).

Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés.

**Tableau 1 : Sommaire des données de biodisponibilité comparative**

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative Montélukast (Dose unique de 10 mg : 1 × 10 mg) D'après les paramètres mesurés/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	3 507,11 3 593,05 (22)	3 743,72 3 812,83 (19)	93,7	84,4 – 104,0
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	3 637,89 3 733,38 (23)	3 873,68 3 945,20 (19)	93,9	84,7 – 104,1
C <sub>max</sub> (ng/ml)	560,96 582,32 (30)	593,18 611,32 (24)	94,6	83,7 – 106,8
T <sub>max</sub> § (h)	3,01 (39)	2,90 (30)		
t <sub>1/2</sub> § (h)	5,54 (12)	5,47 (11)		
*Apo-Montelukast (montélukast sodique) en comprimés à 10 mg (Apotex inc.). †Singulair <sup>MD</sup> (montélukast sodique) en comprimés à 10 mg (Merck Frosst Canada ltée) a été acheté au Canada. §Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double insu, à dose unique et à deux permutations, a été menée auprès de volontaires de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. Le tableau suivant résume les résultats portant sur 20 volontaires ayant terminé l'étude. On a mesuré et comparé la vitesse et le degré d'absorption du montélukast après l'administration d'une seule

dose par voie orale (1 comprimé à 5 mg) d'APO-MONTELUKAST (montélukast sodique) en comprimés à croquer à 5 mg (Apotex inc.) et de Singulair<sup>MD</sup> (montélukast sodique) en comprimés à croquer à 5 mg (Merck Frosst Canada Ltée).

Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés.

**Tableau 2 : Sommaire des données de biodisponibilité comparative**

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative Montélukast (1 × 5 mg) D'après les paramètres mesurés Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	1 922,33 1 961,43 (20)	1 831,60 1 890,36 (26)	105,0	101,1 – 109,0
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	1 951,61 1 992,24 (21)	1 839,17 1 857,64 (23)	106,1	102,6 – 109,8
C <sub>max</sub> (ng/ml)	293,27 300,32 (22)	294,59 303,53 (25)	99,6	90,8 – 109,1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,09 (28)	2,71 (32)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	5,84 (11)	6,05 (11)		
* Apo-Montelukast (montélukast sodique) en comprimés à croquer à 5 mg (Apotex inc.). † Singulair <sup>MD</sup> (montélukast sodique) en comprimés à croquer à 5 mg (Merck Frosst Canada Ltée) a été acheté au Canada. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.				

## Résultats d'études – Asthme

### Adultes de 15 ans et plus

L'efficacité du montélukast sodique (montélukast sodique) dans le traitement de l'asthme chronique chez les adultes 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 avec du 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<sub>2</sub>-agoniste. Le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) équivalait en moyenne à 66 % de la valeur prédite (intervalle 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<sub>2</sub>-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 perturbés par des réveils nocturnes au moins deux fois par semaine, le montélukast sodique a réduit les réveils nocturnes de 34 % par rapport aux valeurs initiales, une différence significative en comparaison de la réduction de 14 % observée avec le placebo (analyse des données regroupées).

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

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

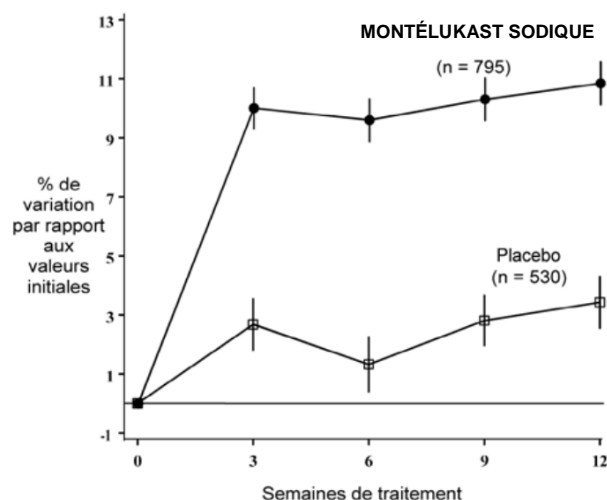
### **Fonction respiratoire**

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

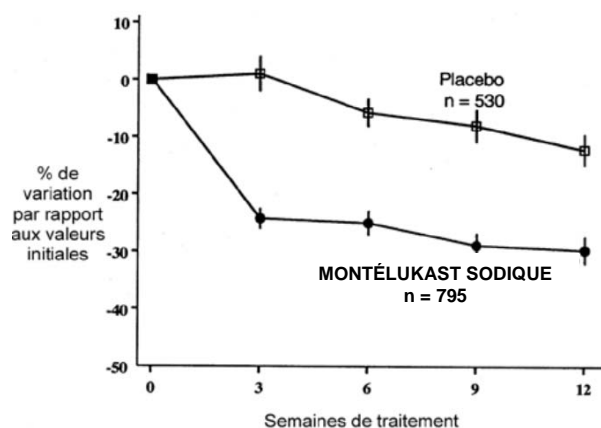
#### **Effets du montélukast sodique en comprimés à la dose de 10 mg par jour sur les paramètres de la fonction respiratoire chez des adultes de 15 ans et plus (données regroupées)**

	<b>Montélukast sodique en comprimés (n = 795)</b>	<b>Placebo (n = 530)</b>
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<sub>2</sub>-agonistes**

La nécessité de recourir, au besoin, aux bêta<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-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 quotidiennement dans le carnet du patient, dont l'indice des symptômes, la fréquence d'utilisation des bêta<sub>2</sub>-agonistes comme traitement de secours et la mesure du DEP, s'est manifesté dès la première dose et s'est maintenu durant l'intervalle entre les doses (24 heures). L'effet thérapeutique est

également demeuré constant avec l'administration unique quotidienne du médicament lors des études de prolongation qui ont duré jusqu'à un an. Le retrait du montélukast sodique après 12 semaines de traitement continu, comme c'est le cas pour tous les traitements antiasthmatiques, a entraîné un retour graduel aux valeurs de départ. Par ailleurs, le retrait du montélukast sodique n'a pas provoqué d'effet rebond marqué par une aggravation de l'asthme (voir aussi Effets sur la bronchoconstriction provoquée par l'exercice).

### **Comparaison avec les effets des corticostéroïdes en inhalation**

Dans l'une des deux études à double insu d'une durée de 12 semaines menées chez des adultes (étude internationale), on a comparé l'effet du montélukast sodique à celui de la bécloéthasone en inhalation (200 µg 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 bécloéthasone a exercé en moyenne un effet thérapeutique plus prononcé pendant toute la durée de l'étude. Toutefois, des réponses cliniques similaires ont été obtenues chez un grand pourcentage de patients traités avec le montélukast sodique (chez 50 % des patients traités avec la bécloéthasone, 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 le montélukast sodique et 135 recevant un placebo) ayant recours au besoin à des bêta<sub>2</sub>-agonistes. La valeur initiale moyenne du VEMS était à 72 % des valeurs prédites (intervalle approximatif de 45 % à 90 %), et environ 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 liée 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<sub>2</sub>-agonistes « au besoin » (diminution de 11,7 % par rapport aux valeurs initiales, comparativement à une augmentation de 8,2 % dans le groupe placebo,  $p \leq 0,05$ ).

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



### **Taux de croissance chez les enfants**

Une étude multicentrique randomisée de 56 semaines, menée à double insu, en mode parallèle, 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 le groupe recevant le montélukast sodique et le groupe 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 auprès de 689 patients dont 461 ont été traités avec du 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<sub>2</sub>-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 1 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; placebo : -0,25;  $p = 0,003$ ) et de l'indice des symptômes d'asthme nocturnes [échelle de 0 à 4] (montélukast sodique : -0,41; 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<sub>2</sub>-agoniste (montélukast sodique : 50,1 %; 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 %; 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; placebo : 1,5;  $p < 0,01$ ). L'effet du traitement sur les symptômes d'asthme diurnes, évalué à l'aide du carnet du soignant, 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.

### **Enfants de 6 mois à 2 ans**

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

### **Effets en présence d'un traitement concomitant par des 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 graduellement 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 randomisée contrôlée par placebo, 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 1 600 µg 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 avec le montélukast et 29 % des patients recevant le placebo ont pu diminuer la dose des corticostéroïdes en inhalation et cesser la prise de ces médicaments jusqu'à la fin de l'étude ( $p =$  non significative). 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 randomisée contrôlée par placebo, menée en mode parallèle ( $n = 642$ ), 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 µg par jour), l'ajout de montélukast sodique à la béclométhasone a entraîné une amélioration significative sur le plan statistique du VEMS, comparativement aux patients qui ont continué à recevoir la béclométhasone en monothérapie ou aux patients chez qui l'on avait retiré la béclométhasone et qui ont été traités avec le montélukast seul ou un placebo pendant les 10 dernières semaines de la période de traitement à l'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 le montélukast sodique ou un placebo en monothérapie. Ces différences étaient déterminées par la mesure du VEMS, l'indice des symptômes d'asthme diurnes, le DEP, les réveils nocturnes en raison de l'asthme et le recours aux bêta<sub>2</sub>-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 randomisée de 4 semaines, 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 d'évaluation de 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 patients adultes âgés de 15 ans et plus, le montélukast sodique, 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 (mesurées 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 uniquotidiennes.

Lors d'une étude croisée menée selon un protocole identique auprès d'enfants de 6 à 14 ans, recevant des comprimés à croquer de montélukast sodique à 5 mg, on a observé un effet protecteur similaire qui a persisté pendant l'intervalle entre les doses (24 heures).

### **Effets sur l'inflammation asthmatique**

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 % la phase précoce et de 57 % la phase tardive de la bronchoconstriction résultant d'un test de provocation à l'antigène.

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

Dans une étude randomisée d'une durée de 4 semaines, menée en mode parallèle 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 par le montélukast sodique.

## Résultats d'études – Rhinite allergique saisonnière

L'efficacité du montélukast sodique dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière a été évaluée selon un protocole similaire, dans des essais cliniques randomisés, d'une durée de 2 semaines, menés à double insu, et contrôlés 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 (indices 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<sup>2</sup>) et à des rats (29 500 mg/m<sup>2</sup>), aucun cas de mortalité n'a été observé à la dose maximale évaluée (DL<sub>50</sub> orale > 5 000 mg/kg). Cette dose équivaut à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain (calculée en mg/kg/jour)<sup>1</sup>.

### 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 nouveau-nés 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 plus de 150 mg/kg/jour chez les singes nouveau-nés 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)<sup>1</sup>. Par conséquent, aucun de ces résultats n'empêche l'administration du montélukast sodique aux doses thérapeutiques tant chez les adultes que chez les enfants.

### Carcinogénèse

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

<sup>1</sup> En considérant un patient adulte de 50 kg

calculée en mg/m<sup>2</sup>), 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<sup>2</sup>).

### **Mutagenèse**

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

### **Reproduction et effets tératogènes**

Dans des études de fertilité menées chez des rates, le montélukast a entraîné des réductions de l'indice de fertilité et de fécondité à la dose orale de 200 mg/kg (environ 160 fois la dose orale maximale quotidienne recommandée chez l'humain adulte, calculée en mg/m<sup>2</sup>). La fertilité et la capacité reproductrice n'ont pas été altérées 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<sup>2</sup>). 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<sup>2</sup>).

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<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>).

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