

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Krka 10 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg montelukast (als natriummontelukast).

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 81,94 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De filmomhulde tabletten zijn abrikoos gekleurd, rond, licht biconvex met afgeronde kanten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast Krka is geïndiceerd bij de behandeling van astma als aanvullende therapie bij patiënten met een licht tot matig persisterend astma die niet goed onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende  $\beta$ -agonisten volgens behoefte onvoldoende klinische controle van het astma geven.

Bij astmapatiënten bij wie Montelukast Krka geïndiceerd is wegens astma, kan Montelukast Krka ook de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis verlichten.

Montelukast Krka is ook geïndiceerd bij de profylaxe van astma bij volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar dat vooral bestaat uit inspanningsgebonden bronchoconstrictie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder met astma, of met astma en bijkomende seizoensgebonden allergische rhinitis, is een tablet van 10 mg per dag dat 's avonds moet worden ingenomen.

#### Algemene aanbevelingen:

Het therapeutische effect van Montelukast Krka op parameters van astmacontrole uit zich binnen een dag.

Montelukast Krka kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

Patiënten moeten de raad krijgen om Montelukast Krka verder in te nemen ook als hun astma onder controle is en ook tijdens perioden waarin het astma verergert.

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 1 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Montelukast Krka mag niet samen worden gebruikt met andere producten die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten.

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen, patiënten met nierinsufficiëntie of patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De dosering is dezelfde bij mannelijke als bij vrouwelijke patiënten.

Therapie met Montelukast Krka in relatie tot andere astmabehandelingen:

Montelukast Krka kan aan het bestaande behandelingschema van de patiënt worden toegevoegd.

*Inhalatiecorticosteroiden:*

De behandeling met Montelukast Krka kan worden gebruikt als aanvullende therapie bij patiënten indien inhalatiecorticosteroiden plus kortwerkende  $\beta$ -agonisten volgens behoefte onvoldoende klinische controle geven. Montelukast Krka mag niet abrupt worden gegeven ter vervanging van inhalatiecorticosteroiden (zie rubriek 4.4).

*Pediatrie patiënten*

Geef Montelukast Krka 10 mg filmomhulde tabletten niet aan kinderen jonger dan 15 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van montelukast 10 mg filmomhulde tabletten bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld.

5 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar oud.

4 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar oud.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De patiënten moeten de raad krijgen nooit montelukast per os te gebruiken om acute astma-aanvallen te behandelen en ervoor te zorgen dat hun gebruikelijke, geschikte noodmedicatie voor dat doel vlot beschikbaar is. Als er een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie $\beta$ -agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts vragen als ze meer inhalaties van kortwerkende  $\beta$ -agonisten nodig hebben dan gewoonlijk.

Montelukast mag niet abrupt worden gegeven ter vervanging van inhalatie- of orale corticosteroiden.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat orale corticosteroiden kunnen worden verminderd als tegelijkertijd montelukast wordt gegeven.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die worden behandeld met middelen tegen astma met inbegrip van montelukast, een systemische eosinofilie vertonen, soms met klinische tekenen van vasculitis, die wijzen op een Churg-Straussyndroom, een aandoening die vaak wordt behandeld met systemische corticosteroiden. Die gevallen werden soms in verband gebracht met een vermindering of stopzetting van een behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel er geen causaal verband met leukotrieenreceptorantagonisme is vastgesteld, moeten artsen letten op het optreden van eosinofilie, vasculitisrash, verergering van longsymptomen, hartcomplicaties en/of een neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die deze symptomen ontwikkelen, moeten opnieuw worden geëvalueerd en hun behandelingschema moet worden gecontroleerd.

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 2 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Een behandeling met montelukast verandert niets aan het feit dat patiënten met een aspirinegevoelig astma geen aspirine en andere niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen mogen innemen.

**Neuropsychiatrische voorvallen zoals gedragsveranderingen, depressie en suïcidaliteit zijn gemeld in alle leeftijdsgroepen bij gebruik van montelukast (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen ernstig zijn en kunnen aanhouden wanneer niet met de behandeling gestopt wordt. Daarom moet de behandeling met montelukast worden gestopt als tijdens de behandeling neuropsychiatrische symptomen optreden. Adviseer patiënten en/of zorgverleners alert te zijn op neuropsychiatrische voorvallen en laat hun weten dat zij contact moeten opnemen met hun arts als deze veranderingen in het gedrag optreden.**

#### *Speciale informatie over enkele van de ingrediënten*

Montelukast Krka bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Montelukast kan samen worden toegediend met andere behandelingen die routinegewijs worden gebruikt bij de profylaxe en de chronische behandeling van astma. In medicamenteuze-interactiestudies had de aanbevolen klinische dosering van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/ norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor montelukast werd bij gelijktijdige toediening van fenobarbital met ongeveer 40% verlaagd. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, 2C8 en 2C9, is voorzichtigheid geboden, vooral bij kinderen, wanneer montelukast samen met inductoren van CYP 3A4, 2C8 en 2C9 wordt toegediend, zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

In *in vitro* studies werd aangetoond dat montelukast een krachtige remmer is van CYP 2C8. Maar gegevens van een klinische studie van geneesmiddeleninteracties met montelukast en rosiglitazon (een substraat dat representatief is voor geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP 2C8) tonen aan dat montelukast CYP 2C8 *in vivo* niet remt. Daarom zal montelukast allicht geen sterke invloed uitoefenen op het metabolisme van geneesmiddelen die door dat enzym worden gemetaboliseerd (zoals paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

*In vitro* onderzoek toont aan dat montelukast een substraat is van CYP 2C8, en in minder significante mate van 2C9 en 3A4. In een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9), verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast 4,4 keer. Geen routinematige dosisaanpassing van montelukast is nodig bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil of andere krachtige remmers van CYP 2C8, maar de arts moet op de hoogte zijn van de mogelijkheid van een toename van de bijwerkingen.

Op basis van *in vitro* gegevens, worden er geen klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties met minder krachtige CYP 2C8-remmers (bijvoorbeeld trimethoprim) verwacht. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een sterke CYP 3A4-remmer, resulteerde niet in een significante toename van de systemische blootstelling aan montelukast.

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Beschikbare gegevens van gepubliceerde prospectieve en retrospectieve cohortonderzoeken met gebruik van montelukast bij zwangere vrouwen ter evaluatie van ernstige aangeboren afwijkingen hebben geen geneesmiddel gerelateerd risico vastgesteld. Beschikbare onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling en inconsistente vergelijkingsgroepen. Montelukast Krka mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het als duidelijk essentieel wordt beschouwd.

##### Borstvoeding

In studies bij ratten werd aangetoond dat montelukast wordt uitgescheiden in de melk (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast en/of metabolieten worden uitgescheiden in humane melk.

Montelukast Krka mag bij vrouwen die borstvoeding geven alleen worden gebruikt als het als duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Montelukast Krka heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Personen hebben echter slaperigheid of duizeligheid gemeld.

#### 4.8 Bijwerkingen

Montelukast werd in klinische studies als volgt geëvalueerd:

- filmomhulde tabletten van 10 mg bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente astmapatiënten van 15 jaar en ouder.
- filmomhulde tabletten van 10 mg bij ongeveer 400 volwassen en adolescente astmapatiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis van 15 jaar en ouder.
- kauwtabletten van 5 mg bij ongeveer 1750 pediatrische astmapatiënten van 6 t/m 14 jaar.

De volgende medicamenteuze bijwerkingen werden vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) gerapporteerd in klinische studies bij astmapatiënten die werden behandeld met montelukast, en met een hogere incidentie dan bij patiënten die werden behandeld met een placebo:

<b>Orgaan Systeem Classificatie</b>	<b>Volwassen patiënten en adolescenten vanaf 15 jaar en ouder (twee 12-weeken studies; n = 795)</b>	<b>Pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar (een 8-weeken studie; n = 201) (twee 56-weeken studies; n = 615)</b>
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Hoofdpijn
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn	

Bij een langdurige behandeling in klinisch onderzoek bij een beperkt aantal patiënten gedurende hoogstens 2 jaar bij volwassenen, en hoogstens 12 maanden bij kinderen van 6 tot 14 jaar, veranderde het veiligheidsprofiel niet.

##### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 4 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bijwerkingen die post-marketing gemeld zijn worden vermeld volgens de orgaan systeem classificatie en bijwerkingen in onderstaande tabel. De frequentie categorieën zijn gebaseerd op relevante klinische studies.

Orgaan Systeem Classificatie	Frequentie Categorie*	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	infecties bovenste luchtwegen†
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	verhoogde bloedingstendens
	Zeer zelden	thrombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie
	Zeer zelden	gevallen van eosinofiele infiltratie van de lever
Psychische stoornissen	Soms	abnormale dromen zoals nachtmerries, insomnia, somnabulisme, angst, agitatie met inbegrip van agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (inclusief prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor <sup>s</sup> )
	Zelden	stoornis in aandacht, geheugenstoornis, tic
	Zeer zelden	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten en gedrag, obsessief-compulsieve symptomen, dysfemie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypesthesie, epilepsie
Hartaandoeningen	Zelden	hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	epistaxis
	Zeer zelden	churg-strauss syndroom (css) (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	pulmonale eosinofilie
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	diarree‡, nausea‡, braken‡
	Soms	droge mond, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (alt, ast)
	Zeer zelden	hepatitis (met inbegrip van cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverschade)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	rash‡
	Soms	blauwe plekken, urticaria, pruritus
	Zelden	angio-oedeem
	Zeer zelden	erythema nodosum, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	gewrichtspijn, spierpijn met inbegrip van spierkrampen
Nier- en urinaire aandoeningen	Soms	enuresis bij kinderen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	pyrexie‡
	Soms	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem

\* Frequentie categorie: gedefinieerd voor elke ongewenste reactie door de incidentie gerapporteerd in de database van klinische studies: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) ; Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) ; Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) ; Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) ; Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

† Dit ongewenst voorval, in klinische studies gemeld als Zeer vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook als Zeer vaak gemeld bij patiënten die placebo kregen.

‡ Dit ongewenst voorval, in klinische studies gemeld als Vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als Vaak bij patiënten die placebo kregen.

§ Frequentie categorie: zelden

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

In studies bij chronisch astma werd montelukast toegediend in een dosering tot 200 mg/dag bij volwassen patiënten gedurende 22 weken en in kortetermijnstudies in een dosering tot 900 mg/dag bij patiënten gedurende ongeveer een week zonder klinisch belangrijke bijwerkingen.

Tijdens de postmarketingbewaking en in klinische studies met montelukast zijn gevallen gerapporteerd van acute overdosering. Er zijn rapporten van acute overdosering bij volwassenen en kinderen met een dosis tot 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen strookten met het veiligheidsprofiel bij volwassenen en pediatrische patiënten. In de meeste rapporten van overdosering waren er geen bijwerkingen.

#### Symptomen van overdosis

De frequentste bijwerkingen strookten met het veiligheidsprofiel van montelukast en omvatten buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en psychomotorische hyperactiviteit.

#### Behandeling van overdosis

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met montelukast. Het is niet bekend of montelukast kan worden gedialyseerd door peritoneale of hemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere systemische geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, leukotriënenreceptorantagonisten

ATC-code: R03DC03

#### Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), zijn krachtige ontstekings-eicosanoïden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 6 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

astmatische mediators binden aan cysteinylleukotriene (CysLT) -receptoren. De CysLT type-1 (CysLT1) -receptor wordt aangetroffen in de menselijke luchtweg (inclusief gladde spiercellen van de luchtwegen en macrofagen van de luchtwegen) en op andere pro-inflammatoire cellen (waaronder eosinofielen en bepaalde myeloïde stamcellen). CysLT's zijn gecorreleerd met de pathofysiologie van astma en allergische rhinitis. Bij astma omvatten leukotriene-gemedieerde effecten bronchoconstrictie, slijmsecretie, vasculaire permeabiliteit en rekrutering van eosinofielen. Bij allergische rhinitis komen CysLT's vrij uit het neusslijmvlies na blootstelling aan allergenen tijdens zowel de vroege als de late fasereacties en zijn geassocieerd met symptomen van allergische rhinitis. Er is aangetoond dat intranasale prikkeling met CysLT's de weerstand van de neusluchtwegen en symptomen van nasale obstructie verhoogt.

#### Farmacodynamische effecten

Montelukast is een per os actieve verbinding die zich met hoge affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT1-receptor.

In klinische studies remt montelukast in doses van slechts 5 mg bronchoconstrictie veroorzaakt door inhalatie van LTD<sub>4</sub>. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen 2 uur na orale toediening. Het bronchusverwijdende effect van een  $\beta$ -agonist was additief met dat van montelukast. Een behandeling met montelukast remde zowel de vroege als de late bronchoconstrictie bij provocatie met een antigeen. In vergelijking met de placebo verlaagde montelukast het aantal eosinofielen in het perifere bloed bij volwassen en pediatrische patiënten. In een aparte studie verlaagde een behandeling met montelukast significant de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum) en in het perifere bloed, terwijl het de klinische controle van het astma verbeterde.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in een seconde) (10,4% versus 2,7% verandering ten opzichte van de uitgangswaarde), van de in de ochtend maximale uitademingssnelheid PEF<sub>R</sub> (Peak Expiratory Flow Rate) (24,5 l/min versus 3,3 l/min verandering ten opzichte van de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan  $\beta$ -agonisten (-26,1% versus -4,6% verandering ten opzichte van de uitgangswaarde). De door de patiënt gemelde dag- en nachtsymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinische effect van inhalatiecorticosteroiden vergroot (% verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV<sub>1</sub>: 5,43% versus 1,04%; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -8,70% versus 2,64%). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200  $\mu$ g tweemaal daags met voorzetskamer) vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclomethason over de gehele 12 weken van het onderzoek genomen een sterker gemiddeld behandelingseffect gaf (% verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV<sub>1</sub>: 7,49% versus 13,3%; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -28,28% versus -43,89%). Toch bereikte, in vergelijking met beclomethason, een hoog percentage met montelukast behandelde patiënten een soortgelijke klinische respons (bijvoorbeeld, 50% van de met beclomethason behandelde patiënten behaalde een verbetering in FEV<sub>1</sub> van ongeveer 11% of meer boven de uitgangswaarde terwijl ongeveer 42% van de met montelukast behandelde patiënten dezelfde respons behaalde).

Er werd een klinische studie uitgevoerd om montelukast te evalueren als symptomatische behandeling van seizoengebonden allergische rhinitis bij volwassen astmapatiënten van 15 jaar of ouder met concomitante seizoengebonden allergische rhinitis. In die studie gaf montelukast 10 mg tabletten eenmaal per dag een statistisch significante verbetering van de Daily Rhinitis Symptoms score in vergelijking met de placebo. De Daily Rhinitis Symptoms score is het gemiddelde van de score van

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 7 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

neussymptomen overdag (gemiddelde van neusstuwung, neusloop, niezen, jeuk aan de neus) en van de score van symptomen 's nachts (gemiddelde van neusstuwung bij het ontwaken, moeilijk kunnen inslapen en 's nachts wakker worden). De totaalevaluatie van de allergische rinitis door de patiënten en de artsen verbeterde significant in vergelijking met de placebo. Evaluatie van de doeltreffendheid op het astma was geen primaire doelstelling van de studie.

In een studie van 8 weken bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag de longfunctie significant in vergelijking met de placebo (ESW 8,71% vs. 4,16% verandering ten opzichte van de beginwaarde; PEFR 's ochtends 27,9 l/min vs. 17,8 l/min verandering ten opzichte van de beginwaarde) en verlaagde het geneesmiddel het gebruik van  $\beta$ -agonisten volgens behoefte (-11,7% vs. +8,2% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

Een significante vermindering van door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd aangetoond in een studie van 12 weken bij volwassenen (maximale daling van de ESW 22,3% met montelukast en 32,40% met de placebo; tijd tot herstel tot binnen 5% van de initiële ESW 44,22 min vs. 60,64 min). Het effect was consistent gedurende de studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de bronchoconstrictie bij inspanning werd ook aangetoond in een kortetermijnstudie bij pediatrie patiënten (maximale daling van de ESW 18,27% vs. 26,11%; tijd tot herstel tot binnen 5% van de initiële ESW 17,76 min vs. 27,98 min). Het effect in beide studies werd aangetoond op het einde van het toedieningsinterval eenmaal per dag.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten, gelijktijdig behandeld met orale en/of inhalatiecorticosteroïden, leidde gebruik van montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de beheersing van astma (FEV<sub>1</sub> 8,55% versus -1,74% verandering ten opzichte van de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van  $\beta$ -agonisten van -27,78% versus 2,09% ten opzichte van de uitgangswaarde).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Montelukast wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Met de filmomhulde tablet van 10 mg wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) bereikt 3 uur (T<sub>max</sub>) na toediening bij volwassenen in nuchtere toestand. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64%. De orale biologische beschikbaarheid en de C<sub>max</sub> worden niet beïnvloed door een standaardmaaltijd. Veiligheid en doeltreffendheid werden aangetoond in klinische studies waarin de filmomhulde tablet van 10 mg werd toegediend zonder te letten op het tijdstip van de voedselinname.

Voor de kauwtablet van 5 mg wordt de C<sub>max</sub> bereikt binnen twee uur na toediening bij volwassenen in de vastende staat. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en wordt verlaagd tot 63% bij een standaardmaaltijd.

### Distributie

Montelukast bindt zich voor meer dan 99% aan de plasmaproteïnen. Het distributievolume van montelukast in evenwichtstoestand bedraagt 8-11 liter. In studies bij ratten met radioactief gemerkt montelukast wordt een minimale distributie door de bloed-hersenbarrière vastgesteld. Bovendien waren de concentraties van radioactief gemerkt materiaal 24 uur na toediening in alle andere weefsels minimaal.

### Biotransformatie

Montelukast wordt in hoge mate gemetaboliseerd. In studies met therapeutische doses waren de plasmaconcentraties van de metabolieten van montelukast bij volwassenen en kinderen in steady-state niet meetbaar.

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 8 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------



1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Cytochroom P450 2C8 is het belangrijkste enzym in het metabolisme van montelukast. Bovendien hebben CYP 3A4 en 2C9 mogelijk een kleine bijdrage, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, niet de farmacokinetische variabelen van montelukast bij gezonde proefpersonen die dagelijks montelukast van 10 mg kreeg, veranderde. Op basis van in-vitro-resultaten in humane levermicrosomen remmen therapeutische plasmaconcentraties van montelukast geen cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6. De bijdrage van metabolieten tot het therapeutisch effect van montelukast is minimaal.

#### Eliminatie

De plasmaklaring van montelukast bedraagt 45 ml/min bij gezonde volwassenen. Na een orale dosis van radioactief gemerkt montelukast werd 86% van de radioactiviteit gerecupereerd in een stoelgangscollectie van 5 dagen en < 0,2% werd teruggevonden in de urine. Samen met ramingen van de orale biologische beschikbaarheid van montelukast wijst dat erop dat montelukast en zijn metabolieten bijna exclusief via de gal worden uitgescheiden.

#### *Kenmerken bij patiënten:*

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij ouderen of patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien montelukast en zijn metabolieten via de gal worden geëlimineerd, zal een aanpassing van de dosering allicht niet noodzakelijk zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore > 9).

Met hoge doses montelukast (20- en 60-maal de aanbevolen dosering bij volwassenen) werd een daling van de plasmatheofyllineconcentratie waargenomen. Dat effect werd niet gezien met de aanbevolen dosering van 10 mg eenmaal per dag.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitsstudies bij dieren werden lichte veranderingen van de serumconcentraties van ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De tekenen van toxiciteit bij dieren waren verhoogde speekselsecretie, gastro-intestinale symptomen, losse stoelgang en ionenstoornissen. Die traden op bij doseringen die een systemische blootstelling gaven die > 17-maal hoger was dan met de klinische dosering. Bij apen traden bijwerkingen op bij doseringen vanaf 150 mg/kg/dag (> 232-maal de systemische blootstelling die wordt gezien met de klinische dosering). In dierexperimenteel onderzoek had montelukast geen effect op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij een systemische blootstelling die meer dan 24-maal hoger was dan de klinische systemische blootstelling. Een lichte daling van het lichaamsgewicht van de jongen werd waargenomen in een studie van de vruchtbaarheid van de wijfjes bij ratten bij toediening van 200 mg/kg/dag (> 69-maal de klinische systemische blootstelling). In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige verbening dan bij de controledieren waargenomen bij een systemische blootstelling > 24-maal de klinische systemische blootstelling die wordt gezien met de klinische dosering. Er werden geen afwijkingen gezien bij ratten. Montelukast gaat door de placentabarière en wordt uitgescheiden in de moedermelk van dieren.

Er hebben zich geen sterfgevallen voorgedaan na eenmalige orale toediening van natriummontelukast in een dosering tot 5000 mg/kg bij muizen en ratten (respectievelijk 15.000 mg/m<sup>2</sup> en 30.000 mg/m<sup>2</sup> bij muizen en ratten), de hoogste geteste dosering. Die dosering is equivalent aan 25.000-maal de aanbevolen dagdosering bij volwassenen mensen (gebaseerd op een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 9 of 11
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Montelukast was niet fototoxisch bij muizen voor UVA, UVA of zichtbaar licht bij toediening van doses tot 500 mg/kg/dag (ongeveer > 200-maal de systemische blootstelling).

Montelukast was niet mutageen in *in-vitro*- en *in-vivo*tests en veroorzaakte ook geen tumoren bij knaagdieren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*

Lactosemonohydraat  
Cellulose poeder  
Microkristallijne cellulose  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat

*Omhuiling van de tablet:*

Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Talk  
Propyleenglycol  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC//Al blisterverpakking: doosjes van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 of 200 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PI_Text046053 3	26.01.2023 - Updated: 19.12.2023	Page 10 of 11
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Montelukast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE379687

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/07/2010

Datum van laatste hernieuwing: 27/03/2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

02/2024