

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Montelukast Krka 5 mg kauwtabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke kauwtablet bevat 5 mg montelukast (als montelukastnatrium).

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke kauwtablet bevat 1,5 mg aspartaam (E951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Kauwtablet.

Roze gemarbreerde, ronde, licht biconvexe tabletten met afgeronde kanten en inscriptie 5 op één zijde.

## **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 inhalatiecorticosteroïden en bij wie kortwerkende  $\beta\beta$ -agonisten volgens behoefte onvoldoende klinische controle van het astma geven.

Montelukast Krka kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laaggedoseerde inhalatiecorticosteroïden voor patiënten met licht persisterend astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen, waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, en waarvoor aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatie-corticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Montelukast Krka is ook geïndiceerd bij de profylaxe van astma, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De aanbevolen dosis voor pediatrische patiënten van 6-14 jaar oud is eenmaal daags een kauwtablet van 5 mg om 's avonds te gebruiken. Als het wordt ingenomen in combinatie met voedsel, moet Montelukast Krka 1 uur vóór of 2 uur na het eten worden ingenomen. Er is geen dosisaanpassing binnen deze leeftijdsgroep noodzakelijk.

#### Algemene aanbevelingen:

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

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij 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.

Montelukast Krka als alternatieve behandelingsoptie voor laaggedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor licht persisterend astma:

Montelukast wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterend astma. Gebruik van Montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laaggedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor kinderen met licht persisterend astma moet alleen worden overwogen bij patiënten zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroiden nodig waren, en die hebben laten zien niet in staat te zijn inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen vaker dan eenmaal per week maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen vaker dan tweemaal per maand maar minder dan eenmaal per week, met een normale longfunctie tussen de aanvallen. Als de astmacontrole bij de follow-up (meestal binnen een maand) niet voldoende is, moet de behoefte aan aanvullende of andere ontstekingsremmende therapie worden beoordeeld op basis van het stappenplan voor astmathherapie. De astmacontrole bij de patiënten moet periodiek worden beoordeeld.

Therapie met Montelukast Krka in relatie tot andere astmabehandelingen:

Als Montelukast Krka wordt gebruikt als aanvullende therapie voorinhalatiecorticosteroiden, dienen inhalatiecorticosteroiden niet abrupt door Montelukast Krka te worden vervangen (zie rubriek 4.4). 10 mg tabletten zijn beschikbaar voor volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar.

*Pediatrische patiënten*

Geef Montelukast Krka 5 mg kauwtabletten niet aan kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van 5 mg kauwtabletten bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet vastgesteld.

4 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor kinderen van 2 tot 5 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De tabletten moeten worden gekauwd voor het inslikken.

### **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.

Orale of inhalatiecorticosteroiden dienen niet abrupt door montelukast te worden vervangen.

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. Deze gevallen zijn soms in verband gebracht met de vermindering of stopzetting van de 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.

Behandeling met montelukast verandert niets aan de behoefte aan patiënten met aspirine-gevoelig astma om het gebruik van aspirine en andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen te vermijden.

**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*

Dit geneesmiddel bevat 1,5 mg aspartaam per kauwtablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (FKU), een zeldzame genetische aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt, omdat het lichaam het niet gepast kan verwijderen. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per kauwtablet, 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-vitrostudies* 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.

#### 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-metabolieten wordt 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 vanaf 15 jaar en
- kauwtabletten van 5 mg bij ongeveer 1750 pediatrie astmapatiënten van 6 tot 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:

Lichaamstelsel Classificatie	Volwassenen en adolescenten patiënten van 15 jaar en ouder (twee 12- weken studies; n=795)	Pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar (een 8- weken studie; n=201) (twee 56- weken studies; n=615)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn
Maag-darmstelselaandoeningen	buikpijn	

Bij een langdurige behandeling in klinische studies bij een beperkt aantal patiënten gedurende hoogstens 2 jaar bij volwassenen en hoogstens 12 maanden bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar

veranderde het veiligheidsprofiel niet.

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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>§</sup> )
	Zelden	aandachtsstoornis, 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	Pulmonaire 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 bijwerkingen 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).

† 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 via:

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 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, leukotrieenreceptorantagonisten

ATC-code: R03DC03

#### Werkingsmechanisme

De cysteïneleukotriënen (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 prostaammediatoren binden zich aan cysteïneleukotriënenreceptoren (CysLT) die bij mensen in de luchtwegen worden aangetroffen en veroorzaken verschillende respiratoire effecten, waaronder bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofielen.

#### 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 inhalatiecorticosteroïden 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 voorzetkamer) 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).

In een studie van 8 weken bij pediatrische 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; PEF<sub>R</sub> '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).

In een 12 maanden durend onderzoek waarin de werkzaamheid van montelukast op de astmacontrole werd vergeleken met fluticason voor inhalatie bij kinderen van 6 tot 14 jaar met licht persisterend astma, was montelukast niet inferieur aan fluticason voor wat betreft verhoging van het percentage astma-rescue-vrije dagen (RFDs), het primaire eindpunt. Gemiddeld over de 12 maanden durende behandelingsperiode nam het percentage astma-RFDs in de montelukastgroep toe van 61,6 tot 84,0 en

in de fluticasongroep van 60,9 tot 86,7. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van het percentage astma-RFDs was statistisch significant (-2,8 met een 95%-CI van -4,7, -0,9), maar viel binnen de vooraf gedefinieerde limiet voor klinische non-inferioriteit.

Zowel montelukast als fluticason verbeterde ook de astmacontrole op secundaire variabelen die gedurende de behandelingsperiode van 12 maanden werden beoordeeld:

- FEV<sub>1</sub> nam in de montelukastgroep toe van 1,83 naar 2,09 l en in de fluticasongroep van 1,85 naar 2,14 l. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van de FEV<sub>1</sub> was -0,02 l met een 95%-CI van -0,06, 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. de uitgangswaarde in% voorspelde FEV<sub>1</sub> was in de montelukastgroep 0,6% en in de fluticasongroep 2,7%. Het verschil in LS mean voor verandering t.o.v. de uitgangswaarde in% voorspelde FEV<sub>1</sub> was significant: -2,2% met een 95%-CI van -3,6, -0,7.
- Het percentage dagen met  $\beta$ -agonistgebruik nam in de montelukastgroep af van 38,0 naar 15,4 en in de fluticasongroep van 38,5 naar 12,8. Het verschil tussen de groepen in LS mean voor percentage dagen met  $\beta$ -agonistgebruik was significant: 2,7 met een 95%-CI van 0,9, 4,5.
- Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergerd astma waarvoor behandeling met orale steroïden, een niet gepland bezoek aan de arts, spoedeisende hulp of ziekenhuisopname nodig was) was in de montelukastgroep 32,2 en in de fluticasongroep 25,6; het relatief risico (95%-CI) was significant en gelijk aan 1,38 (1,04, 1,84).
- Het percentage patiënten met gebruik van systemische (voornamelijk orale) corticosteroïden in de onderzoeksperiode was in de montelukastgroep 17,8% en in de fluticasongroep 10,5%. Het verschil tussen de groepen in LS mean was significant: 7,3% met een 95%-CI van 2,9, 11,7.

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie (maximaal verlies aan FEV<sub>1</sub>: 22,33% bij montelukast versus 32,40% bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV<sub>1</sub> voor inspanning: 44,22 min. versus 60,64 min.). Dit effect bleef behouden gedurende de studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een korte studie bij kinderen van 6 tot 14 jaar (maximaal verlies aan FEV<sub>1</sub>: 18,27% versus 26,11%; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV<sub>1</sub>: 17,76 min. versus 27,98 min.). Dit effect werd in beide studies aangetoond op het einde van het eenmaal daags doseringsinterval.

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.

Met de kauwtablet van 5 mg wordt de C<sub>max</sub> bereikt 2 uur na toediening bij volwassenen in nuchtere toestand. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en daalt tot 63% na 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.

Cytochroom P450 2C8 is het belangrijkste enzym in het metabolisme van montelukast. Bovendien kunnen CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage leveren, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, niet de farmacokinetische variabelen van montelukast bij gezonde proefpersonen die dagelijks montelukast 10 mg kregen, veranderde. Op grond van gegevens uit bijkomend *in vitro*-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties montelukast het cytochroom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet remmen. Het aandeel van de metabolieten in 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 placentabarrière 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).

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**

Mannitol (E421)  
Microkristallijne cellulose  
Natriumcroscarmellose  
Hydroxypropylcellulose  
Aspartaam (E951)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Smaakstof, kersenaroma (bevat ook glyceryltriacetaat E1518)  
Magnesiumstearaat

### **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 kauwtabletten van 5 mg.

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**

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

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

BE379671 Montelukast Krka 5 mg kauwtabletten

**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