

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg natriummontelukast, equivalent aan 10 mg montelukast.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 84,7 mg lactose (als monohydraat) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Beige, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet, glad aan beide zijden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast Sandoz is geïndiceerd bij de behandeling van astma als add-ontherapie bij patiënten met een licht tot matig persisterend astma die niet goed onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en bij wie kortwerkende bèta-agonisten volgens behoefte onvoldoende klinische controle van het astma geven. Bij astmapatiënten bij wie Montelukast Sandoz geïndiceerd is wegens astma, kan Montelukast Sandoz ook de symptomen van seizoengebonden allergische rinitis verlichten.

Montelukast Sandoz is ook geïndiceerd bij de profylaxe van astma dat vooral bestaat uit inspanningsgebonden bronchoconstrictie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar of ouder met astma of met astma en concomitante seizoengebonden allergische rinitis is een tablet van 10 mg per dag 's avonds in te nemen.

Algemene aanbevelingen

Het therapeutische effect van Montelukast Sandoz op parameters van astmacontrole uit zich binnen een dag. Montelukast Sandoz kan worden ingenomen met of zonder voedsel. Patiënten moeten de raad krijgen om Montelukast Sandoz verder in te nemen ook als hun astma onder controle is en ook tijdens perioden waarin het astma verergert. Montelukast Sandoz 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.

Behandeling met Montelukast Sandoz in verhouding tot andere behandelingen voor astma.

Montelukast Sandoz kan worden toegevoegd aan het bestaande behandelingsschema van de patiënt.

Inhalatiecorticosteroïden

De behandeling met Montelukast Sandoz kan worden gebruikt als add-ontherapie bij patiënten als inhalatiecorticosteroïden plus kortwerkende bèta-agonisten volgens behoefte onvoldoende klinische controle geven. Montelukast Sandoz mag niet ineens worden gegeven ter vervanging van inhalatiecorticosteroïden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Geef geen Montelukast Sandoz aan kinderen jonger dan 15 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Sandoz bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld.

Voor kinderen van 6 t/m 14 jaar zijn 5 mg kauwtabletten beschikbaar.

Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar zijn 4 mg kauwtabletten beschikbaar.

Voor kinderen van 6 maanden t/m 5 jaar is 4 mg granulaat beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één 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 inhalatiebèta-agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts vragen als ze meer inhalaties van kortwerkende bèta-agonisten nodig hebben dan gewoonlijk.

Inhalatie- of orale corticosteroïden mogen niet ineens worden vervangen door montelukast.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat orale corticosteroïden 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 corticosteroïden. Die gevallen hingen soms samen met een vermindering of stopzetting van een behandeling met orale corticosteroïden. Hoewel een oorzakelijk verband met leukotriëenreceptorantagonisten niet is aangetoond, moeten artsen letten op het optreden van eosinofilie, vasculitisrash, verergering van longsymptomen, hartcomplicaties en/of een neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die die symptomen ontwikkelen, moeten opnieuw worden geëvalueerd en hun behandelingsschema moet worden gecontroleerd.

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.

Dit geneesmiddel bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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 curve van de plasmaconcentratie (AUC) van montelukast daalde met ongeveer 40% bij gelijktijdige toediening van fenobarbital. Aangezien montelukast wordt gemetaboliseerd door CYP 3A4, 2C8 en 2C9 is voorzichtigheid geboden, vooral bij kinderen, als montelukast wordt toegediend tegelijk met CYP 3A4, 2C8 en 2C9-inductoren 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-vitrostudies hebben aangetoond dat montelukast een substraat is van CYP 2C8 en in mindere mate van 2C9 en 3A4. In een klinische studie van medicamenteuze interacties met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9) verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast met factor 4,4. Een aanpassing van de dosering van montelukast is niet routinegewijs nodig bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil of andere krachtige CYP 2C8-remmers, maar de arts moet zich bewust zijn van de kans op meer bijwerkingen.

Op grond van *in-vitro*gegevens zijn geen belangrijke medicamenteuze interacties met minder krachtige CYP 2C8-remmers (bijv. trimethoprim) te verwachten. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, resulteerde niet in een significante stijging 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.

Beperkte gegevens van beschikbare zwangerschapsgegevensbanken wijzen niet op een oorzakelijk verband tussen Montelukast Sandoz en misvormingen (bv. defecten van de ledematen) die zelden werden gerapporteerd tijdens de wereldwijde postmarketingbewaking.

Montelukast Sandoz 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 worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens.

Vrouwen die borstvoeding geven mogen Montelukast Sandoz alleen gebruiken als dit duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

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

Montelukast heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter individuen hebben sufheid of duizeligheid gerapporteerd.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast werd als volgt geëvalueerd in klinische studies:

- filmomhulde tabletten van 10 mg bij ongeveer 4000 volwassen patiënten en adolescenten van 15 jaar en ouder met astma
- filmomhulde tabletten van 10 mg bij ongeveer 400 volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder met seizoengebonden allergische rinitis en astma
- kauwtabletten van 5 mg bij ongeveer 1750 pediatrie astmapatiënten van 6 tot 14 jaar
- 4 mg kauwtabletten bij 851 pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar
- 4 mg granulaat bij 175 pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar

Montelukast werd als volgt geëvalueerd in een klinische studie bij patiënten met een intermitterend astma:

- 4 mg granulaat en kauwtabletten bij 1.038 pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 5 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:

Lichaamssysteemklasse	Volwassen patiënten van 15 jaar en ouder (twee studies van 12 weken; n = 795)	Pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 tot 14 jaar (één studie van 8 weken; n = 201) (twee studies van 56 weken; n = 615)	Pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar (één studie van 12 weken; n = 461) (één studie van 48 weken; n = 278)	Pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar (één studie van 6 weken; n = 175)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn		hyperkinesie
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen				astma
Maag-darmstelselaandoeningen	buikpijn		buikpijn	diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen				eczemateuze dermatitis, huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			dorst	

Bij een langdurige behandeling in klinische studies bij een beperkt aantal patiënten gedurende hoogstens 2 jaar bij volwassenen en hoogstens 12 maanden bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar veranderde het veiligheidsprofiel niet.

In het totaal werden 502 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar behandeld met montelukast gedurende minstens 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer en 534 gedurende 12 maanden of langer. Tijdens een verlengde behandeling veranderde het veiligheidsprofiel bij die patiënten niet. Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar veranderde niet tijdens een behandeling gaande tot 3 maanden.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens het postmarketinggebruik werden gerapporteerd, worden hieronder weergegeven volgens de systeem-/orgaanklasse en als specifieke bijwerking in onderstaande tabel. De frequentie categorieën werden geraamd op grond van relevante klinische studies.

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie*
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweginfectie [§]	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Verhoogde bloedingsneiging	Zelden
	Trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met inbegrip van anafylaxie	Soms
	Eosinofiele infiltratie in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Droomafwijkingen zoals nachtmerries, insomnia, slaapwandelen, angst, agitatie met inbegrip van agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor**)	Soms
	Aandachtsstoornis, geheugenverslechtering, tic	Zelden
	Hallucinaties, desoriëntatie, zelfmoordgedachten en –gedrag, (suïcidaliteit), dysphemia, obsessief-compulsieve symptomen	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypesthesie, epilepsieaanval	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis	Soms
	Churg-straussyndroom (CSS) (zie rubriek 4.4), pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree ^{§§} , nausea ^{§§} , braken ^{§§}	Vaak
	Droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde serumspiegels van transaminasen (ALT, AST)	Vaak
	Hepatitis (met inbegrip van cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverbeschadiging)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ^{§§}	Vaak
	Blauwe plekken, urticaria, jeuk	Soms

	Angio-oedeem	Zelden
	Erythema nodosum, erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Gewrichtspijn, spierpijn met inbegrip van spierkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Bedplassen bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie ^{§§}	Vaak
	Asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
*Frequentie categorie: gedefinieerd voor elke bijwerking als de incidentie die in de gegevensbank van klinische studies werd gerapporteerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$)		
§ Die bijwerking, die zeer vaak werd gerapporteerd bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook zeer vaak gerapporteerd bij de patiënten die een placebo kregen in klinische studies.		
§§ Die bijwerking, die vaak werd gerapporteerd bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook vaak gerapporteerd bij de patiënten die een placebo kregen in klinische studies.		
** 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.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 overdosering

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

Behandeling van overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere systemische geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen. Leukotriënenreceptorantagonisten

ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

Cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige inflammatoire eicosanoïden die worden afgegeven door verschillende cellen waaronder mestcellen en eosinofielen. Die belangrijke proastmatische mediators binden zich aan cysteïnylleukotrienreceptoren. De type 1-CysLT-receptor (CysLT₁) wordt teruggevonden in de humane luchtwegen (met inbegrip van gladde spiercellen van de luchtwegen en macrofagen in de luchtwegen) en op andere pro-inflammatoire cellen (zoals eosinofielen en bepaalde myeloïde stamcellen). CysLT's werden in verband gebracht met de pathofysiologie van astma en allergische rinitis. Door leukotriënen gemedieerde effecten bij astma zijn bronchoconstrictie, mucussecretie, vasculaire permeabiliteit en rekrutering van eosinofielen. Bij allergische rinitis worden CysLT's door het neusslijmvlies afgegeven na blootstelling aan een allergeen, zowel tijdens de vroege- als tijdens de latefasereacties en veroorzaken ze symptomen van allergische rinitis. Intranasale toediening van CysLT's verhoogt de weerstand van de nasale luchtweg en symptomen van neusobstructie.

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 LTD₄. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen 2 uur na orale toediening. Het bronchusverwijdende effect van een bèta-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 pediatrie 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 studies bij volwassenen resulteerde montelukast 10 mg eenmaal per dag in een significante verbetering van de ESW 's morgens in vergelijking met de placebo (10,4% vs. 2,7% verandering ten opzichte van de beginwaarde) en van de expiratoire piekstroom 's morgens (PEFR) (24,5 l vs. 3,3 l/min verandering ten opzichte van de beginwaarde) en in een significante daling van het totale gebruik van bèta-agonisten (- 26,1% vs. - 4,6% verandering ten opzichte van de beginwaarde). De door de patiënt gerapporteerde scores van astmasymptomen overdag en 's nachts verbeterden significant meer met montelukast dan met de placebo.

In studies bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast de klinische effecten van inhalatiecorticosteroïden nog verbetert (% verandering ten opzichte van de beginwaarde met beclomethason plus montelukast vs. beclomethason wat de ESW betreft respectievelijk 5,43% vs. 1,04% en wat het gebruik van bèta-agonisten betreft respectievelijk -8,70% vs. 2,64%). Montelukast gaf een snellere initiële respons dan inhalatie van beclomethason (200 µg tweemaal per dag met een spacer), maar in de studie van 12 weken was het gemiddelde therapeutische effect beter met beclomethason (% verandering ten opzichte van de beginwaarde met montelukast vs. beclomethason wat de ESW betreft respectievelijk 7,49% vs. 13,3% en wat het gebruik van bèta-agonisten betreft respectievelijk - 28,28% vs. - 43,89%). In vergelijking met beclomethason bereikte echter een hoog percentage patiënten onder behandeling met montelukast een soortgelijke klinische respons (bv. bij 50% van de patiënten die werden behandeld met beclomethason, verbeterde de ESW met ongeveer 11% of meer ten opzichte van de beginwaarde; ongeveer 42% van de patiënten die werden behandeld met montelukast, behaalde een dergelijke respons).

Er werd een klinische studie uitgevoerd om montelukast te evalueren als symptomatische behandeling van seizoengebonden allergische rinitis bij volwassen en adolescente astmapatiënten van 15 jaar of ouder met concomitante seizoengebonden allergische rinitis. 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 neussymptomen overdag (gemiddelde van neusstuwing, neusloop, niezen, jeuk aan de neus) en van de score van symptomen 's nachts (gemiddelde van neusstuwing 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 bèta-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 aspirinegevoelige astmapatiënten die tegelijkertijd werden behandeld met inhalatie- en/of orale corticosteroiden en montelukast, kwam het astma significant beter onder controle dan in de placebogroep (ESW 8,55% vs. - 1,74% verandering ten opzichte van de beginwaarde en daling van het totale gebruik van bèta-agonisten: - 27,78% vs. 2.09% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Montelukast wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Met de filmomhulde tablet van 10 mg wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) bereikt 3 uur (T_{max}) na toediening bij volwassenen in nuchtere toestand. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64%. De orale biologische beschikbaarheid en de C_{max} 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_{max} 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 sterk gemetaboliseerd. In studies met therapeutische doseringen zijn de plasmaconcentraties van metabolieten van montelukast in evenwichtstoestand onmeetbaar laag bij volwassenen en kinderen.

Cytochroom P450 2C8 is het belangrijkste enzym betrokken bij het metabolisme van montelukast. Daarnaast kunnen CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage leveren aan het metaboliseren van montelukast, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, geen verandering van farmacokinetische variabelen van montelukast liet zien bij gezonde vrijwilligers die dagelijks 10 mg montelukast kregen toegediend. Op grond van gegevens uit *in vitro*-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties van 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 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/m² en 30.000 mg/m² 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, UVB 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

Kern

Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose type EF
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Coating

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 400
Talk
IJzeroxide, geel (E 172)
IJzeroxide, rood (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Al/pvc/Al-blisterverpakkingen en zitten in een doos.

Verpakkingsgrootten:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE354584

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 03/12/2009

Datum van laatste hernieuwing: 22/12/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2024