

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast AB 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10,4 mg montelukastnatrium, hetgeen overeenkomt met 10 mg montelukast.

Hulpstoffen met bekend effect :

Elke Montelukast AB 10 mg filmomhulde tablet bevat 89,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ronde, biconvexe tablet met aan één kant R15 in reliëf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast AB 10 mg filmomhulde tabletten is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

Montelukast AB is geïndiceerd voor het behandelen van astma als aanvullende behandeling voor die patiënten met milde tot matige persistente astma die onvoldoende onder controle worden gehouden op inhalatiecorticosteroiden en bij wie 'naar behoefte' kortwerkende β -agonisten inadequate klinische controle van astma bieden.

Bij die astmatische patiënten bij wie Montelukast AB is geïndiceerd bij astma, kan Montelukast AB ook symptomatische verlichting bieden van seizoensgebonden allergische rinitis.

Montelukast AB is ook geïndiceerd bij de profylaxe van astma waarin de dominante component door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder met astma of met astma en gelijktijdige seizoensgebonden allergische rinitis, is 1 tablet van 10 mg per dag 's avonds.

Algemene aanbevelingen

Het therapeutische effect van montelukast op parameters van astmacontrole treedt binnen één dag op. Montelukast kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Men dient patiënten te adviseren het gebruik van montelukast, ook als hun astma onder controle is, voort te zetten, evenals tijdens perioden van verergerende astma. Montelukast dient niet gelijktijdig met andere producten die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten te worden ingenomen.

Speciale patiëntgroepen

Voor bejaarden of voor patiënten met nierfunctiestoornis of milde tot matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. De dosering is dezelfde voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten.

Behandeling met montelukast met betrekking tot andere behandelingen voor astma.

Montelukast kan worden toegevoegd aan het bestaande behandelingsregime van een patiënt.

Inhalatiecorticosteroiden

Behandeling met montelukast kan worden gebruikt als aanvullende behandeling bij patiënten wanneer inhalatiecorticosteroiden plus “naar behoefte” kortwerkende β -agonisten inadequate klinische controle bieden. Montelukast dient niet te worden abrupt vervangen door inhalatiecorticosteroiden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten zijn verkrijgbaar voor pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar.

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten zijn verkrijgbaar voor pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar.

Montelukast AB wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

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

Men dient patiënten te adviseren orale montelukast nooit te gebruiken voor het behandelen van acute astma-aanvallen en hun gebruikelijke geschikte noodmedicatie voor dit doel bij de hand te houden. Bij een acute aanval dient een kortwerkende geïnhaleerde β -agonist te worden gebruikt. Patiënten dienen zo snel mogelijk hun artsen te raadplegen wanneer zij meer inhalaties met kortwerkende β -agonisten nodig hebben dan normaal. Montelukast dient niet te worden abrupt vervangen door orale of inhalatiecorticosteroiden.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat bij gelijktijdige toediening van montelukast orale corticosteroiden kunnen worden verminderd.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die worden behandeld met anti-astmamiddelen inclusief montelukast systemische eosinofilie vertonen, soms kunnen zij klinische kenmerken van vasculitis samenhangend met het syndroom van Churg-Strauss vertonen, een aandoening die vaak wordt behandeld met systemische corticosteroiden. Deze gevallen hingen soms samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een oorzakelijk verband met leukotrieenreceptorantagonisme niet vastgesteld is, moeten artsen alert zijn op eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonaire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen ontwikkelen dienen opnieuw te worden beoordeeld en hun behandelingsregimes dienen geëvalueerd te worden.

Bij behandeling met montelukast blijft het voor patiënten met voor acetylsalicylzuur-gevoelige astma noodzakelijk het innemen van acetylsalicylzuur 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 de behandeling niet wordt gestopt. 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 hen weten dat zij contact moeten opnemen met hun arts als deze gedragsveranderingen optreden.

Hulpstof

Elke Montelukast AB 10 mg filmomhulde tablet bevat 89,3mg lactosemonohydraat.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan gelijktijdig worden gebruikt met andere therapieën die gewoonlijk ter profylaxe en chronische behandeling van astma worden gebruikt. Bij geneesmiddelinteractieonderzoeken vertoonde 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.

Het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor montelukast werd ongeveer 40% verlaagd bij proefpersonen met gelijktijdige toediening van fenobarbital. Daar montelukast wordt gemetaboliseerd door CYP 3A4, 2C8 en 2C9 dient men voorzichtig te zijn, met name bij kinderen, wanneer montelukast gelijktijdig wordt toegediend met inductors van CYP 3A4, 2C8 en 2C9 zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

In-vitro onderzoeken hebben aangetoond dat montelukast een potente CYP 2C8-remmer is. Gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek waarbij montelukast en rosiglitazon (een onderzoekssubstraat dat representatief is voor geneesmiddelen die primair worden gemetaboliseerd door CYP 2C8) betrokken waren, hebben aangetoond dat montelukast CYP 2C8 niet *in-vivo* remt. Daarom zal montelukast het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd (bijv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide) naar verwachting niet duidelijk veranderen.

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8 en in minder significante mate voor 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 met 4,4 keer. Geen routinematige dosisaanpassing van montelukast is nodig bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil of andere krachtige remmers van CYP 2C8, echter de arts moet zich bewust 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 (bijv. trimethoprim) verwacht. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een sterke CYP 3A4-remmer, resulteerde niet in een significante toename van systemische blootstelling aan montelukast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit met betrekking tot de effecten op zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Beschikbare gegevens uit gepubliceerde prospectieve en retrospectieve cohortstudies met montelukastgebruik bij zwangere vrouwen die ernstige geboortefwijkingen evalueerden, hebben geen geneesmiddelgerelateerd risico aangetoond. Beschikbare onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling en inconsistente vergelijkingsgroepen.

Montelukast AB kan alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Onderzoeken met ratten hebben aangetoond dat montelukast wordt uitgescheiden in melk (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

Montelukast AB kan alleen bij borstvoeding worden gebruikt als dit duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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, sufheid of duizeligheid is door patiënten gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is als volgt geëvalueerd in klinische onderzoeken:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente astmatische patiënten van 15 jaar en ouder
- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 400 volwassen en adolescente astmatische patiënten van 15 jaar en ouder met seizoensgebonden allergische rhinitis.
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 pediatrie astmatische patiënten van 6 tot 14 jaar.

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

Lichaamssysteemklasse	Volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder (twee onderzoeken van 12 weken; n=795)	Pediatrie patiënten 6 tot 14 jaar oud (één onderzoek van 8 weken; n=201) (twee onderzoeken van 56 weken; n=615)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn	

Bij langdurige behandeling in klinische trials met een beperkt aantal patiënten gedurende maximaal 2 jaar voor volwassenen en maximaal 12 maanden voor pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar oud, veranderde het veiligheidsprofiel niet.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in het post-marketing gebruik zijn weergegeven in systeem/orgaanklassen en als specifieke bijwerking in onderstaande tabel. De frequenties zijn geschat op basis van relevante klinische studies.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie*
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovensteluchtweginfectie [†]	Zeer vaak
Bloed-en lymfestelselaandoeningen	verhoogde bloedingsneiging	Zelden
	trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	abnormaal dromen (waaronder nachtmerries), slapeloosheid, somnambulisme, angst, agitatie (waaronder agressief gedrag of vijandigheid), depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor [§])	Soms
	aandachtstoornis, geheugenvermindering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	guizeligheid, sufheid, paresthesie/hypoesthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas-	epistaxis	Soms

en mediastinumaandoeningen	syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4), pulmonaire eosinophilie	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	diaree‡, misselijkheid‡, braken‡	Vaak
	drogen mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALAT, ASAT)	Vaak
	hepatitis (waaronder cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverschade)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag‡	Vaak
	blauwe plekken, urticaria, pruritus	Soms
	angio-oedeem	Zelden
	erythema nodosum, erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artralgie, myalgie waaronder spierkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	bedplassen bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts‡	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms

*Frequenties: gedefinieerd voor elke bijwerking zoals gemeld in de database van klinische studies: 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 ($< 1/10.000$).

†Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als zeer vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als zeer vaak bij patiënten die placebo kregen.

‡Deze bijwerking, 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 het nationale meldsysteem :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij onderzoek naar chronisch astma is montelukast 22 weken lang toegediend aan volwassen patiënten in doseringen tot 200 mg per dag, en in korte studies gedurende ongeveer een week in doseringen tot 900 mg per dag zonder klinisch belangrijke bijwerkingen.

Sinds de introductie van het geneesmiddel en in klinische onderzoek met montelukast zijn er meldingen van acute overdosering, waaronder meldingen bij volwassenen en kinderen met doses tot 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen kwamen overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen.

Symptomen van overdosering

De meest voorkomende bijwerkingen pasten bij 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 gedialyseerd kan worden door peritoneale- of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, Leukotriënenreceptorantagonist, ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn sterke inflammatoire eicosanoiden die worden afgegeven door verschillende cellen inclusief mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmatische mediators binden aan cysteïnylleukotriënen (CysLT) receptoren. De CysLT type 1 receptor wordt aangetroffen in de humane luchtwegen (inclusief gladde luchtwegspiercellen en luchtwegmacrofagen) en op andere pro-inflammatoire cellen (inclusief eosinofielen en bepaalde myeloïde stamcellen). CysLT's zijn gecorreleerd met de pathofysiologie van astma en allergische rinitis. Bij astma omvatten leukotriënen-gemedieerde effecten bronchoconstrictie, slijmafscheiding, vasculaire permeabiliteit en eosinofiele versterking. Bij allergische rinitis komen CysLT's vrij uit het neusslijmvlies na blootstelling aan allergenen tijdens zowel vroege- als late-fasereacties en worden in verband gebracht met symptomen van allergische rinitis. Intranasale provocatie met CysLT's heeft aangetoond de resistentie van de neusluchtwegen en symptomen van neusverstopping te verhogen.

Farmacodynamische effecten

Montelukast is een oraal werkende verbinding die met hoge affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT1-receptor.

In klinische onderzoeken remt montelukast bronchoconstrictie door geïnhaleerd LTD₄ in doses van slechts 5 mg. Bronchodilatatie werd binnen 2 uur na orale toediening opgemerkt. Het door een β -agonist veroorzaakte bronchodilatatie-effect vormde een aanvulling op het door montelukast veroorzaakte. Behandeling met montelukast remde door antigeenopwekking bronchoconstrictie in zowel vroege als late fase. Montelukast, in vergelijking met placebo, verlaagde perifere bloedeosinofielen bij volwassenen en pediatrische patiënten. In een afzonderlijk onderzoek verlaagde behandeling met montelukast eosinofielen in de luchtwegen aanzienlijk (als gemeten in sputum) en in perifere bloed terwijl het de klinische astmacontrole verbeterde.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In onderzoeken met volwassenen vertoonde eenmaal daags 10 mg montelukast, in vergelijking met placebo, significante verbeteringen in ochtend FEV₁ (10,4% vs 2,7% verandering vanaf basislijn), AM-piek expiratoire stromingssnelheid (PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min verandering vanaf basislijn) en significante verlaging in totaal β -agonist gebruik (-26,1% vs -4,6% verandering vanaf basislijn). Verbetering in scores van door patiënten gerapporteerde dagelijkse en nachtelijke astmasymptomen was aanzienlijk beter dan placebo.

Onderzoeken met volwassenen toonden aan dat montelukast het klinische effect van inhalatiecorticosteroiden kon verhogen (% verandering vanaf basislijn voor geïnhaleerde beclomethason plus montelukast vs beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43% vs 1,04%; gebruik van β -agonist: - 8,70% vs 2,64%). In vergelijking met geïnhaleerde beclomethason (tweemaal daags 200 microgram met een verdeelhulpmiddel), toonde montelukast een snellere aanvangsrespons, hoewel beclomethason gedurende het 12 weken durende onderzoek een hoger gemiddeld effect verschafte (% verandering vanaf de basislijn voor montelukast vs beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 7,49% vs 13,3%; gebruik van β -agonist: -28,28% vs -43,89%). In vergelijking met beclomethason bereikte een hoog percentage van met montelukast behandelde patiënten echter soortgelijke klinische responses (d.w.z., 50% van patiënten behandeld met beclomethason bereikte een verbetering in FEV₁ van ongeveer 11% of meer boven basislijn terwijl ongeveer 42% van de met montelukast behandelde patiënten dezelfde respons bereikte).

Er is een klinisch onderzoek uitgevoerd om montelukast te evalueren op de symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rinitis bij volwassenen en adolescente astmatische patiënten van 15 jaar en ouder met gelijktijdige seizoensgebonden allergische rinitis. In dit onderzoek hebben éénmaal daags toegediende montelukast-tabletten van 10 mg een statistisch significante verbetering in de Dagelijkse Rinitis-symptomenscore in vergelijking met placebo aangetoond. De Dagelijkse Rinitis-symptomenscore is het gemiddelde van de Neussymptomenscore overdag (gemiddelde van neusverstopping, rinorroe, niezen,

jeukende neus) en de Nachtelijke symptomenscore (gemiddelde van neusverstopping bij het wakker worden, problemen met in slaap komen en score van 's nachts wakker worden). Algemene evaluaties van allergische rinitis door patiënten en artsen waren aanzienlijk verbeterd, in vergelijking met placebo. De evaluatie van de werkzaamheid bij astma was geen primaire doelstelling van dit onderzoek.

Pediatrische patiënten

In een 8 weken durend onderzoek met pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar, verbeterde dagelijks 5 mg montelukast, in vergelijking met placebo, de respiratoire functie aanzienlijk (FEV₁ 8,71% vs 4,16% verandering vanaf basislijn; AM PEF_R 27,9 l/min vs 17,8 l/min verandering vanaf basislijn) en verlaagde het "waar-nodig" gebruik van β -agonist (-11,7% vs +8,2% verandering vanaf basislijn).

Significante verlaging van door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie (EIB) werd aangetoond tijdens een 12 weken durend onderzoek met volwassenen (maximale daling in FEV₁ 22,33% voor montelukast vs 32,40% voor placebo; tijd tot herstel tot binnen 5% van basislijn FEV₁ 44,22 min vs 60,64 min). Dit effect was constant gedurende de gehele onderzoeksperiode van 12 weken. Verlaging in EIB werd ook aangetoond tijdens een kortdurend onderzoek met pediatriche patiënten (maximale daling in FEV₁ 18,27% vs 26,11%; tijd tot herstel tot binnen 5% van basislijn FEV₁: 17,76 min vs 27,98 min). Het effect in beide onderzoeken werd aan het einde van het eenmaal daagse doseringsinterval gedemonstreerd.

Bij voor acetylsalicylzuur gevoelige astmatische patiënten die gelijktijdig orale en/of inhalatiecorticosteroiden ontvingen resulteerde behandeling met montelukast, in vergelijking met placebo, in significante verbetering bij astmacontrole (FEV₁ 8,55% vs -1,74% verandering vanaf basislijn en verlaging van totaal gebruik van β -agonisten -27,78% vs 2,09% verandering vanaf basislijn).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Montelukast wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Voor de 10 mg filmomhulde tablet wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) 3 uur (T_{max}) na toediening aan volwassenen in nuchtere staat bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64%. De orale biologische beschikbaarheid en C_{max} worden niet beïnvloed door een standaardmaaltijd. De veiligheid en werkzaamheid werden aangetoond in klinische trials waar de 10 mg filmomhulde tablet werd toegediend zonder rekening te houden met de timing van voedselopname.

Voor de 5 mg kauwtablet wordt de C_{max} binnen 2 uur na toediening bereikt bij volwassenen in de nuchtere staat. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en wordt verlaagd tot 63% door een standaardmaaltijd.

Distributie

Montelukast wordt voor meer dan 99% gebonden aan plasmaproteïnen. Het steady-state distributievolume van montelukast is gemiddeld 8-11 liter. Onderzoeken met ratten met radiogelabeld montelukast geven minimale distributie aan over de bloed-hersenenbarrière. Daarnaast waren concentraties van radiogelabeld materiaal na 24 uur na de dosis in alle andere weefsels minimaal.

Biotransformatie

Montelukast wordt extensief gemetaboliseerd. Tijdens onderzoeken met therapeutische doses zijn plasmaconcentraties van metabolieten van montelukast niet te detecteren bij steady-state 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 bij 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 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 is gemiddeld 45 ml/min bij gezonde volwassenen. Na een orale dosis radiogelabeld montelukast, werd 86% van de radioactiviteit teruggevonden in 5-daagse fecale verzamelingen en <0,2% werd teruggevonden in urine. Gekoppeld aan ramingen van de orale biologische beschikbaarheid van montelukast, wijst dit erop dat montelukast en de metabolieten ervan bijna uitsluitend worden uitgescheiden via de gal.

Speciale patiëntgroepen

Voor bejaarden of milde tot matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Onderzoeken met patiënten met nierfunctiestoornis zijn niet ondernomen. Daar montelukast en de metabolieten ervan worden geëlimineerd via de galroute, wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is bij patiënten met nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetica van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score >9).

Met hoge montelukast-doses (20 en 60 keer de aanbevolen dosis voor volwassenen) werd een verlaging van de plasmatheofyllineconcentratie opgemerkt. Dit effect werd niet gezien bij de aanbevolen dosis van eenmaal daags 10 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toxiciteitsproeven op dieren werden kleine serumbiochemische veranderingen opgemerkt in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden die van voorbijgaande aard waren. De tekenen van toxiciteit bij dieren waren verhoogde speekselproductie, maagdarmsymptomen, dunne ontlasting en verstoring van ionenevenwicht. Deze deden zich voor bij doseringen die >17 keer de systemische blootstelling verschaften die bij de klinische dosering worden gezien. Bij apen deden de bijwerkingen zich voor bij doseringen vanaf 150 mg/kg/dag (>232 keer de systemische blootstelling die wordt gezien bij de klinische dosis). Bij dierproeven had montelukast geen effect op de vruchtbaarheid of reproductieve prestatie bij systemische blootstelling die de klinische systemische blootstelling met meer dan 24 keer overschrijdt. Tijdens het vrouwelijke vruchtbaarheidsonderzoek met ratten bij 200 mg/kg/dag (>69 keer de klinische systemische blootstelling) werd een lichte daling in het lichaamsgewicht van een pup opgemerkt. Bij onderzoeken met ratten werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie, in vergelijking met gelijktijdige controledieren, opgemerkt bij systemische blootstelling >24 keer de klinische systemische blootstelling die werd gezien bij de klinische dosis. Bij ratten werden geen afwijkingen gezien. Van montelukast is aangetoond dat het de placentaire barrière passeert en wordt uitgescheiden in moedermelk van dieren.

Er zijn geen gevallen van overlijden geweest na een enkele orale toediening van montelukastnatrium in doses tot maximaal 5000 mg/kg bij muizen en ratten (respectievelijk 15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen en ratten) de maximaal geteste dosis. Deze dosis komt overeen met 25.000 keer de aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassen mensen (op basis van een volwassen patiënt met een gewicht van 50 kg).

Van montelukast werd bepaald dat het niet fototoxisch is bij muizen voor UVA, UVB of zichtbare lichtspectra bij doses tot maximaal 500 mg/kg/dag (ongeveer >200-voudig op basis van systemische blootstelling).

Montelukast was noch mutageen bij *in-vitro* en *in-vivo* tests noch tumorigeen bij knaagdiersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Cellulose, microkristallijne

Hydroxypropylcellulose

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearaat (E572)

Montelukast AB 10 mg_SPC_NL

Tabletomhulling:

Opadry geel 20B32427 bestaande uit:

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400.

IJzeroxidegeel E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakt in OPA-Al-PVC/Al-folieblisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8 – 1090 Brussel

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

BE354374

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 29/08/2011

Datum van hernieuwing van de vergunning : 14/07/2014 (CRD)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst : 12/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2024