

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten
Montelukast AB 4 mg kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten

Eén kauwtablet bevat 5,20 mg montelukastnatrium, hetgeen overeenkomt met 5 mg montelukast.

Hulpstof met bekend effect:

Elk kauwtablet bevat 1,5 mg aspartaam .

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten

Eén kauwtablet bevat 4,16 mg montelukastnatrium, hetgeen overeenkomt met 4 mg montelukast.

Hulpstof met bekend effect:

Elk kauwtablet bevat 1,2 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtabletten.

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten:

Crèmekleurige, met mogelijke schaarse donkere verkleuringen, ronde, dubbelbolle kauwtablet met aan één kant R14 in reliëf.

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten:

Crèmekleurige, met mogelijke schaarse donkere verkleuringen, ovale, dubbelbolle kauwtablet met aan één kant R13 in reliëf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten is geïndiceerd voor kinderen van 6 – 14 jaar oud.

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten is geïndiceerd voor kinderen van 2 – 5 jaar oud.

Montelukast AB wordt toegepast bij de behandeling van astma, als combinatietherapie, bij patiënten met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroïden én bij wie kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van astma geven.

Montelukast AB kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden bij patiënten met licht persisterende astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, en waarvoor aangetoond is dat zij niet in staat zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

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

Pediatrische patiënten

Voor volwassenen van 15 jaar of ouder zijn filmomhulde tabletten van 10 mg verkrijgbaar.

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

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

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten

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

De aanbevolen dosering voor kinderen van 6 t/m 14 jaar is 1 kauwtablet van 5 mg per dag 's avonds.

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten moet één uur voor of twee uur na gebruik van voedsel worden ingenomen. Binnen deze leeftijdsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten mag alleen onder toezicht van een volwassene aan kinderen worden gegeven. Voor kinderen die problemen hebben met het innemen van een kauwtablet, mag dit geneesmiddel niet gegeven worden.

Geef geen Montelukast AB 4 mg kauwtabletten aan kinderen jonger dan 2 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast AB 4 mg kauwtabletten bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

De aanbevolen dosering voor kinderen van 2 t/m 5 jaar is 1 kauwtablet van 4 mg per dag 's avonds. Montelukast AB 4 mg kauwtabletten moet één uur voor of twee uur na gebruik van voedsel worden ingenomen. Binnen deze leeftijdsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Kinderen jonger dan 2 jaar

De Montelukast AB 4 mg kauwtabletten mag niet aan kinderen jonger dan 2 jaar gegeven worden. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast AB 4 mg kauwtabletten bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Algemene aanbevelingen

Montelukast AB heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Patiënten moeten de instructie krijgen om zowel in perioden waarin de astma onder controle is als in perioden waarin de astma verergert Montelukast AB te blijven gebruiken.

Speciale patiëntgroepen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie of lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bekend over patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. De dosering is voor mannelijke en vrouwelijke patiënten gelijk.

Montelukast AB als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij licht persisterende astma

Montelukast wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterende astma. Gebruik van montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor kinderen met licht persisterende 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 één keer per week maar minder dan eenmaal per dag voorkomen en als nachtelijke symptomen vaker dan twee keer per maand maar minder dan eenmaal per week voorkomen, 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 astmathapie. De astmacontrole bij de patiënten moet periodiek worden beoordeeld.

Montelukast AB als profylaxe van astma bij patiënten van 2 t/m 5 jaar bij wie de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is

Bij patiënten van 2 tot 5 jaar kan door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie de voornaamste manifestatie van persisterende astma zijn waarvoor behandeling met inhalatiecorticosteroiden nodig is. Patiënten moeten na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast worden beoordeeld. Als een adequate reactie uitblijft, moet een aanvullende of andere therapie worden overwogen.

Therapie met Montelukast AB in relatie tot andere astmabehandelingen

Als behandeling met Montelukast AB wordt toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden, mogen inhalatiecorticosteroiden niet abrupt door Montelukast AB worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten dienen te worden gekauwd voor het doorslikken.

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 het advies krijgen om nooit oraal montelukast te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en om hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Wanneer een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie- β -agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van een kortwerkende β -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Orale of inhalatiecorticosteroiden mogen niet abrupt door montelukast worden vervangen.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat de dosering van orale corticosteroiden kan worden verlaagd wanneer montelukast gelijktijdig wordt toegediend.

In zeldzame gevallen hebben patiënten die werden behandeld met anti-astmamiddelen waaronder montelukast zich gemeld met systemische eosinofilie, soms met klinische kenmerken van vasculitis passend bij het syndroom van Churg-Strauss, een aandoening die vaak met systemische corticosteroiden behandeld wordt. 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 pulmonale symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling moet worden geëvalueerd.

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

Neuropsychiatrische voorvallen zijn gemeld bij volwassenen, adolescenten en kinderen die Montelukast AB gebruikten (zie rubriek 4.8). Patiënten en artsen moeten alert zijn op neuropsychiatrische voorvallen. Patiënten en/of zorgverleners moeten worden geïnstrueerd om contact op te nemen met hun arts als deze veranderingen optreden. Voorschrijvers moeten de risico's en voordelen van een voortgezette behandeling met Montelukast AB zorgvuldig evalueren als dergelijke voorvallen optreden.

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 hen weten dat zij contact moeten opnemen met hun arts als deze gedragsveranderingen optreden.

Hulpstof

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten bevatten 1,2 mg aspartaam in elk tablet, overeenkomend met 0,674 mg fenylalanine per dosis.

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten bevatten 1,5 mg aspartaam in elk tablet, overeenkomend met 0,842 mg fenylalanine per dosis.

Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyse producten is fenylalanine.

Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU).

Deze geneesmiddelen bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per kauwtablet, 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 interactieonderzoeken vertoonde de aanbevolen klinische dosering van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetica 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.

Uit onderzoeken *in-vitro* blijkt dat montelukast een krachtige remmer van CYP 2C8 is. Maar gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en rosiglitazon (als modelsubstraat voor geneesmiddelen die primair door CYP 2C8 gemetaboliseerd worden) lieten zien dat montelukast geen remming geeft van CYP 2C8 *in-vivo*. Daarom zal montelukast naar verwachting geen significante invloed hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

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 voor de 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

In onderzoek bij ratten bleek montelukast in de moedermelk te worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast/metabolieten bij mensen in de moedermelk worden uitgescheiden.

Vrouwen die borstvoeding geven mogen Montelukast AB alleen gebruiken als het 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 de patiënten gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is als volgt geëvalueerd in klinische onderzoeken bij patiënten met persistente astma:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4.000 volwassen en adolescenten patiënten van 15 jaar en ouder
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1.750 kinderen in de leeftijdscategorie van 6 tot 14 jaar en
- 4 mg kauwtabletten bij 851 kinderen van 2 tot 5 jaar.

Montelukast is als volgt geëvalueerd in klinische onderzoeken bij patiënten met intermitente astma:

- 4 mg granulaat en kauwtabletten bij 1.038 kinderen van 6 maand tot 5 jaar.

De volgende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen werden vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gemeld in klinische studies bij met montelukast behandelde patiënten en met een grotere incidentie dan bij met placebo behandelde patiënten:

Systeem/orgaanklasse	Volwassen en adolescenten patiënten van 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Kinderen 6 tot 14 jaar oud (een 8-weekse studie; n=201)(twee 56 weekse studies; n=615)	Kinderen 2 t/m 5 jaar oud (een 12-weekse studie; n=461) (één 48 weekse studie; n=278)
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn		buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			dorst

Bij langdurige behandeling in klinisch onderzoek bij een beperkt aantal patiënten gedurende twee jaar bij volwassenen en gedurende 12 maanden bij kinderen van 6 t/m 14 jaar oud veranderde het veiligheidsprofiel niet.

502 kinderen van 2 t/m 5 jaar oud werden behandeld met montelukast gedurende tenminste 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer, en 534 patiënten gedurende 12 maanden of langer. Bij langdurige behandeling veranderde het veiligheidsprofiel bij deze patiënten ook 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	Bijwerkingen	Frequentie*
-----------------------------	---------------------	--------------------

Samenvatting van de productkenmerken

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 (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4), pulmonaire eosinophilie	Zeer zelden
	Pulmonale eosinofilie	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

*De volgende terminologieën zijn gebruikt om het optreden van bijwerkingen te classificeren: 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 als zeer vaak gemeld 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

4.9 Overdosering

Bij onderzoek naar chronische astma in volwassen patiënten is montelukast 22 weken lang toegediend 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 klinisch onderzoek met montelukast zijn er meldingen geweest 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 pasten bij het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Er waren geen bijwerkingen in de meeste overdoseringsrapporten.

Symptomen van overdosering

Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen. 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 door peritoneale of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve ziekten van de luchtwegen, Leukotriënenreceptorantagonist.

ATC-code: R03D C03.

Werkingsmechanisme

De cysteinylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige ontstekings-eicosanoïden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmamediatoren binden aan cysteinylleukotriënenreceptoren (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 oraal actieve verbinding die zich met een hoge mate van affiniteit en selectiviteit aan de CysLT₁-receptor bindt.

In klinische studies veroorzaken doses montelukast vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD₄ opgewekte bronchoconstrictie. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. De door een β -agonist veroorzaakte bronchodilatatie was additief aan die welke geïnduceerd werd door montelukast. Behandeling met montelukast gaf een remming van de door blootstelling aan antigeen opgewekte bronchoconstrictie, zowel in de vroege als in de late fase. In vergelijking met placebo gaf montelukast bij volwassenen en kinderen een vermindering van het aantal eosinofielen. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (als gemeten in sputum). In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum) en in het perifere bloed, met een betere klinische beheersing van de astma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 1-secondewaarde: FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second) (10,4% vs 2,7% verandering t.o.v. de uitgangswaarde), van het ochtend maximaal uitademingsdebiet: (PEFR) (Peak Expiratory Flow Rate) (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 t.o.v. 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 t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43% vs 1,04%; gebruik van β -agonist: - 8,70% vs 2,64%). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200 μ 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 t.o.v. de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 7,49% vs 13,3%; gebruik van β -agonist: -28,28% vs -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 FEV₁ van ongeveer 11% of meer boven de uitgangswaarde terwijl ongeveer 42% van de met montelukast behandelde patiënten dezelfde respons behaalde).

In een 12 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 t/m 5 jaar gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een consistente verbetering van de astmacontrolparameters ongeacht de gebruikte ontstekingsremmer (corticosteroiden voor inhalatie/verneveling of natriumcromoglycaat voor inhalatie/verneveling). 60% van de patiënten gebruikte geen andere ontstekingsremmende therapie. Montelukast gaf in vergelijking met placebo een significante verbetering van de dagsymptomen (waaronder hoest, piepen, moeilijk ademen en beperking van de activiteiten) en nachtelijke symptomen. Montelukast gaf ook een aanzienlijke vermindering van de behoefte aan β -agonisten en corticosteroiden bij verergering van de astma in vergelijking met placebo. Patiënten die montelukast kregen hadden meer dagen zonder astma dan die op placebo. Het behandelingseffect trad na de eerste dosis op.

In een 12 maanden durend, placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met licht astma en episodische exacerbaties, gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een significante ($p \leq 0,001$) vermindering van de jaarfrequentie van astma-exacerbatie-episodes (EE) (respectievelijk 1,60 EE vs. 2,34 EE), [EE wordt gedefinieerd als ≥ 3 achtereenvolgende dagen met symptomen overdag waarvoor een β -agonist of corticosteroid (oraal of geïnhaleerd) nodig was of een ziekenhuisopname wegens astma]. De procentuele vermindering in jaarfrequentie EE was 31,9%, met een 95% BI van 16,9, 44,1.

In een placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 6 maanden tot 5 jaar die intermitterend astma hadden, maar geen persisterend astma, werd behandeling met montelukast toegediend gedurende een periode van 12 maanden, hetzij als eenmaaldaagse behandeling met 4 mg of een serie van 12-daagse kuren die elk begonnen werden als er een periode met intermitterende symptomen begon. Er werd geen significant verschil waargenomen tussen patiënten die werden behandeld met montelukast 4 mg of placebo in het aantal astma-episodes die uitmondten in een astma-aanval, gedefinieerd als een astma-episode die gebruik van zorgfaciliteiten nodig maakte zoals niet-gepland bezoek aan een arts, eerste hulp of ziekenhuis; of behandeling met een oraal, intraveneus, of intramusculair corticosteroid.

In een onderzoek van 8 weken bij kinderen van 6 t/m 14 jaar, verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo de ademhalingsfunctie significant (FEV₁ 8,71% vs 4,16% verandering t.o.v. de uitgangswaarde; ochtend-PEFR 27,9 l/min vs 17,8 l/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde) en verminderde het naar behoefte gebruik van β -agonist (-11,7% vs +8,2% verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 maanden durend onderzoek waarin de werkzaamheid van montelukast op de astmacontrole werd vergeleken met fluticason via inhalatie bij kinderen van 6 t/m 14 jaar met licht persisterend astma, was montelukast niet inferieur aan fluticason voor wat betreft verhoging van het percentage astma-rescue-vrije dagen (RFD's), het primaire eindpunt. Gemiddeld over de 12 maanden durende behandelingsperiode nam het percentage van astma-RFD's 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-RFD's 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:

- FEV₁ nam in de montelukastgroep toe van 1,83 l tot 2,09 l en in de fluticasongroep van 1,85 l tot 2,14 l. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van de FEV₁ was - 0,02 l met een 95%-CI van - 0,06, 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. baseline in % voorspelde FEV₁ 0,6% was in de montelukast 0,6 en in de fluticasongroep 2,7%. Het verschil in LS mean voor verandering t.o.v. baseline in % voorspelde FEV₁ was significant: -2,2% met een 95% CI van -3,6, -0,7.
- Het percentage dagen met β -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 β -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 verergerde 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 systemisch (voornamelijk orale) corticosteroïden in de studieperiode 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 FEV₁ 22,33% bij montelukast vs 32,40% bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV₁ voor inspanning: 44,22 min vs 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 t/m 14 jaar (maximaal verlies aan FEV₁ 18,27% vs 26,11% bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV₁ voor inspanning: 17,76 min vs 27,98 min). Dit effect werd in beide studies aangetoond op het einde van het eenmaaldaagse doseringsinterval.

Bij voor acetylsalicylzuur gevoelige astmatische patiënten, gelijktijdig behandeld met orale en/of inhalatiecorticosteroïden, leidde gebruik van montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de beheersing van astma (FEV₁ 8,55% vs -1,74% verandering t.o.v. de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van β -agonisten -27,78% vs 2,09% t.o.v. de uitgangswaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt montelukast snel geabsorbeerd. Voor de filmomhulde tabletten 10 mg wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) 3 uur (T_{max}) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64%. De orale biologische beschikbaarheid en C_{max} worden niet door een standaardmaaltijd beïnvloed. De veiligheid en werkzaamheid zijn in klinische onderzoeken aangetoond, waarbij de filmomhulde tablet 10 mg ongeacht het tijdstip van voedselinname werd toegediend.

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

Met de kauwtablet 4 mg wordt bij nuchtere kinderen van 2 t/m 5 jaar de C_{max} twee uur na toediening bereikt. Bij volwassenen die de tablet 10 mg krijgen, is de gemiddelde C_{max} 66% hoger terwijl de gemiddelde C_{min} lager is.

Verdeling

Montelukast wordt voor meer dan 99% aan de plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume van montelukast in steady state is gemiddeld 8-11 liter. Uit onderzoek bij ratten met radioactief gemerkt montelukast blijkt dat de bloed-hersenenbarrière in geringe mate wordt gepasseerd. Daarnaast waren concentraties gemerkte stof 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 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

Bij gezonde volwassenen is de plasmaklaring van montelukast gemiddeld 45 mL/min. Na een orale dosis radioactief gemerkt montelukast werd na 5 dagen verzameling van de feces 86% van de radioactiviteit teruggevonden en <0,2% werd in de urine teruggevonden. In combinatie met de geschatte orale biologische beschikbaarheid van montelukast blijkt hieruit dat montelukast en zijn metabolieten bijna geheel met de gal worden uitgescheiden.

Speciale patiëntgroepen

Bij ouderen of patiënten met lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis verricht. Omdat montelukast en de metabolieten met de gal worden uitgescheiden, kan verwacht worden dat de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet hoeft te worden aangepast. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score >9).

Met hoge doses montelukast (20 tot 60 maal de aanbevolen dosis voor volwassenen) werd een vermindering van de plasmaconcentratie van theofylline waargenomen. Dit werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diertoxiciteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen in dieren waren toegenomen: excretie van speeksel, gastro-intestinale symptomen, diarree en ionendysbalans. Dit trad op bij dosis die een > 17 maal grotere systemische blootstelling geven dan de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (>232 maal de systemische blootstelling dan die bij de klinische dosis). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of voortplanting bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling. Een lichte vermindering van het gewicht van de jongen werd vastgesteld in de fertiliteitsstudie bij vrouwelijke ratten bij een dosis van 200 mg/kg/dag (>69 maal de klinische systemische blootstelling). Bij studies met konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie waargenomen in vergelijking met dieren uit de controlegroep bij een systemische blootstelling >24 maal de klinische systemische blootstelling bij de klinische dosis. Er werden geen afwijkingen vastgesteld bij ratten. Montelukast blijkt bij dieren de placenta te passeren en in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Er was geen sterfte na eenmalige orale toediening van natriummontelukast bij doses tot de hoogst onderzochte dosis van 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen respectievelijk ratten). Deze dosis komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij een volwassen persoon (op basis van een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

Vastgesteld werd dat montelukast in doseringen tot 500 mg/kg/dag (ongeveer > 200 maal de systemische blootstelling) bij muizen niet fototoxisch was voor UVA, UVB of spectra van zichtbaar licht.

Montelukast was niet mutageen in *in-vitro*- of *in-vivo*-tests en niet tumorverwekkend in knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Cellulose, microkristallijne
Hydroxypropylcellulose
IJzeroxidegeel (E172)
Croscarmellose natrium
Poeder met kersensmaak (maltodextrine, gemodificeerd zetmeel)
Aspartaam (E951)
Magnesiumstearaat (E572)

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

Montelukast AB 5 mg kauwtabletten:

Verpakt in OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking. Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten:

Verpakt in OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking. Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50 en 98 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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Montelukast AB 4 mg kauwtabletten : BE349973
Montelukast AB 5 mg kauwtabletten : BE349982

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

Samenvatting van de productkenmerken

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 herziening van de tekst: 12/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2024