

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Sandoz 4 mg kauwtabletten

Montelukast Sandoz 5 mg kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet bevat natriummontelukast, equivalent aan 4 mg montelukast.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke kauwtablet bevat 0,96 mg aspartaam (E 951), 0,7 mg sucrose (deel van de kersensmaak) en tot 0,002 mg azo-kleurstof allurarood (E 129) (deel van de kersensmaak).

Elke kauwtablet bevat natriummontelukast, equivalent aan 5 mg montelukast.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke kauwtablet bevat 1,2 mg aspartaam (E 951), 0,9 mg sucrose (deel van de kersensmaak) en tot 0,002 mg azo-kleurstof allurarood (E 129) (deel van de kersensmaak).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Roze tot licht gespikkeld roze, ovale tabletten, aan een kant bedrukt met 4.

Roze tot licht gespikkeld roze, ronde tabletten, aan een kant bedrukt met 5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast Sandoz 4 mg kauwtabletten

Montelukast Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van astma als add-ontherapie bij patiëntjes van 2 tot 5 jaar met een licht tot matig persisterend astma die niet goed onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende bèta-agonisten naar behoefte een onvoldoende klinische controle van het astma geven.

Montelukast Sandoz kan ook een alternatieve therapeutische optie zijn voor een lage dosis inhalatiecorticosteroiden bij patiëntjes van 2 tot 5 jaar met een licht persisterend astma die recentelijk geen ernstige astma-aanvallen hebben vertoond waarvoor orale corticosteroiden moesten worden gebruikt, en die niet in staat blijken te zijn om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.2). Montelukast Sandoz is ook geïndiceerd bij de profylaxe van een astma bij kinderen van 2 jaar of ouder dat vooral wordt gekenmerkt door een door inspanning uitgelokte bronchoconstrictie.

Montelukast Sandoz 5 mg kauwtabletten

Montelukast Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van astma als add-ontherapie bij patiënten met een licht tot matig persisterend astma die niet goed onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende bèta-agonisten naar behoefte een onvoldoende klinische controle van het astma geven.

Montelukast Sandoz kan ook een alternatieve therapeutische optie zijn voor een lage dosis inhalatiecorticosteroiden bij patiëntjes met een licht persisterend astma die recentelijk geen ernstige

astma-aanvallen hebben vertoond waarvoor orale corticosteroïden moesten worden gebruikt, en die niet in staat blijken te zijn om inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2). Montelukast Sandoz is ook geïndiceerd bij de profylaxe van een astma dat vooral wordt gekenmerkt door een door inspanning uitgelokte bronchoconstrictie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor kinderen die problemen hebben met het innemen van kauwtabletten, bestaat er een granulaat (zie Montelukast 4 mg granulaat SPK).

Montelukast Sandoz 4 mg kauwtabletten

Dit geneesmiddel moet aan een kind worden gegeven onder toezicht door een volwassene.

De aanbevolen dosis bij pediatrie patiënten van 2-5 jaar is één kauwtablet van 4 mg eenmaal per dag 's avonds. Bij inname in samenhang met voedsel moet Montelukast Sandoz 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd worden ingenomen. De dosering hoeft in die leeftijdsgroep niet te worden aangepast.

Montelukast Sandoz 5 mg kauwtabletten

De aanbevolen dosis bij pediatrie patiënten van 6-14 jaar is één kauwtablet van 5 mg eenmaal per dag 's avonds. Bij inname in samenhang met voedsel moet Montelukast Sandoz 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd worden ingenomen. De dosering hoeft in die leeftijdsgroep niet te worden aangepast.

Algemene aanbevelingen.

Het therapeutische effect van Montelukast Sandoz op parameters van de astmacontrole treedt in binnen een dag. De patiënten moeten de raad krijgen om de inname van Montelukast Sandoz voort te zetten, ook als hun astma onder controle is en ook tijdens perioden van verergering van het astma. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De dosering is dezelfde bij mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Montelukast Sandoz als alternatieve behandelingsoptie voor inhalatiecorticosteroïden in een lage dosering bij licht, persisterend astma:

Montelukast wordt niet aanbevolen in monotherapie bij patiënten met een matig persisterend astma. Het gebruik van montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor een lage dosis inhalatiecorticosteroïden bij kinderen met een licht persisterend astma mag alleen worden overwogen bij patiënten die recentelijk geen ernstige astma-aanvallen hebben vertoond waarvoor orale corticosteroïden moesten worden gebruikt, en die niet in staat blijken om inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Een licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen meer dan eenmaal per week, maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen meer dan tweemaal per maand, maar minder dan eenmaal per week en een normale longfunctie tussen de episoden. Als er bij follow-up (gewoonlijk binnen een maand) geen bevredigende controle van het astma wordt verkregen, moet worden nagegaan of er geen aanvullende of andere ontstekingsremmende behandeling vereist is gebaseerd op het stapsgewijze systeem van de behandeling van astma. De astmacontrole moet periodiek worden geëvalueerd bij de patiënten.

Montelukast Sandoz 4 mg kauwtabletten

Montelukast Sandoz als profylaxe van astma bij kinderen van 2 tot 5 jaar met vooral door inspanning opgewekte bronchoconstrictie.

Bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar kan een door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie de belangrijkste uiting zijn van een persisterend astma dat moet worden behandeld met inhalatiecorticosteroïden. De patiënten moeten worden geëvalueerd na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast. Als er geen bevredigende respons wordt verkregen, moet een aanvullende of andere behandeling worden overwogen.

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

Als een behandeling met Montelukast Sandoz wordt gebruikt als add-ontherapie bij inhalatiecorticosteroïden, mogen inhalatiecorticosteroïden niet abrupt worden vervangen door Montelukast Sandoz (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten

Montelukast Sandoz 4 mg kauwtabletten

Geef Montelukast Sandoz niet aan kinderen jonger dan 2 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Sandoz bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld.

10 mg tabletten zijn beschikbaar voor volwassenen en jongeren vanaf 15 jaar.

5 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatische patiënten in de leeftijd van 6 t/m 14 jaar.

4 mg granulaat is beschikbaar voor pediatische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar.

Montelukast Sandoz 5 mg kauwtabletten

Geef Montelukast Sandoz niet aan kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Sandoz bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet vastgesteld.

10 mg tabletten zijn beschikbaar voor volwassenen en jongeren vanaf 15 jaar.

4 mg granulaat is beschikbaar voor pediatische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar.

4 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatische patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten zijn bedoeld om op te kauwen voordat deze worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten moeten de raad krijgen om nooit montelukast per os te gebruiken om acute astma-aanvallen te behandelen en om steeds de noodmedicatie bij zich te hebben die ze gewoonlijk gebruiken bij een acute astma-aanval. Als er een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatiebèta-agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk hun arts raadplegen als ze meer inhalaties van kortwerkende bèta-agonisten nodig hebben dan normaal.

Inhalatie- of orale corticosteroïden mogen niet abrupt 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 geneesmiddelen voor astma zoals montelukast, een systemische eosinofilie ontwikkelen met soms klinische tekenen van vasculitis, die overeenstemmen met een Churg-Strauss syndroom, 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 leukotriënenreceptorantagonisten niet is aangetoond, moeten artsen letten op eosinofilie, vasculitisrash, verergering van longsymptomen, cardiale complicaties en/of een neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die die symptomen ontwikkelen, moeten opnieuw worden onderzocht en hun behandelingsschema moet worden geëvalueerd.

Bij behandeling met montelukast moeten patiënten met acetylsalicylzuur (aspirine)-gevoelige astma het gebruik van acetylsalicylzuur (aspirine) en andere niet-steroïdale ontstekingsremmers blijven vermijden.

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

Montelukast Sandoz bevat aspartaam, azo-kleurstof Allurarood (E 129), natrium en sucrose.

4 mg kauwtablet:

Dit geneesmiddel bevat 0,96 mg aspartaam in elke kauwtablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als de patiënt fenyketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dit geneesmiddel bevat de azo-kleurstof Allurarood (E 129). Dat kan allergische reacties veroorzaken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per kauwtablet, dat is in wezen 'natriumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

5 mg kauwtablet:

Dit geneesmiddel bevat 1,2 mg aspartaam in elke kauwtablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als de patiënt fenyketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dit geneesmiddel bevat de azo-kleurstof Allurarood (E 129). Dat kan allergische reacties veroorzaken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per kauwtablet, dat is in wezen 'natriumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast mag worden toegediend met andere geneesmiddelen die routinegewijs worden gebruikt bij de profylaxe en de chronische behandeling van astma. In studies van medicamenteuze interacties had de aanbevolen klinische dosering van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/noretindron 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 gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, 2C8 en 2C9 is voorzichtigheid geboden, vooral bij kinderen, als montelukast samen met CYP 3A4-, 2C8- en 2C9-inductoren zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine wordt toegediend.

In *in-vitrostudies* werd aangetoond dat montelukast een krachtige remmer van CYP 2C8 is. Maar gegevens van een klinische studie van medicamenteuze interacties met montelukast en rosiglitazon (een peilstof die representatief is voor geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP 2C8) toonden aan dat montelukast CYP 2C8 *in vivo* niet remt. Daarom zal montelukast allicht geen sterke invloed hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die door dat enzym worden gemetaboliseerd (bv. 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 klinisch 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

In dierstudies werden geen schadelijke effecten op de zwangerschap of de embryonale/foetale ontwikkeling waargenomen.

Beperkte gegevens van de beschikbare zwangerschapsgegevensbanken wijzen niet op een oorzakelijk verband tussen montelukast en misvormingen (bv. afwijkingen van de ledematen) die zelden werden gerapporteerd in de postmarketingervaring over de hele wereld.

Montelukast mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het als essentieel wordt beschouwd.

Borstvoeding

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

Montelukast mag door moeders die borstvoeding geven, alleen worden gebruikt als het als essentieel wordt beschouwd.

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. Individuen hebben echter sufheid of duizeligheid gerapporteerd.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast werd als volgt geëvalueerd in klinische studies bij patiënten met een persisterend astma

- filmomhulde tabletten van 10 mg bij ongeveer 4.000 volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar of ouder
- 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 1.750 pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar en
- kauwtabletten van 4 mg bij 851 pediatrie patiënten 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 in klinische studies vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met montelukast, en met een hogere incidentie dan bij patiënten die werden behandeld met de placebo:

Lichaamssysteem-klasse	Volwassen patiënten 15 jaar en ouder (twee studies van 12 weken; n=795)	Pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar (een studie van 8 weken; n=201) (twee studies van 56 weken; n=615)	Pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar (een studie van 12 weken; n=461) (een studie van 48 weken; n=278)	Pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar (één studie van 6 weken; n = 175)
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn		hyperkinesie
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				astma
Maag-darmstelsel-aandoeningen	buikpijn		buikpijn	diarree
Huid- en subcutane weefsel-aandoeningen				eczemateuze dermatitis, huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen			dorst	

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

Cumulatief werden 502 pediatrische patiënten 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. Bij een langdurige behandeling veranderde het veiligheidsprofiel ook niet bij die patiënten.

Het veiligheidsprofiel bij pediatriche 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 in de tabel hieronder weergegeven volgens de systeem-/orgaanklasse en de specifieke bijwerking. 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 bindweefselaandoeningen	Gewrichtspijn, spierpijn met inbegrip van spierkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Enurese bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie ^{§§}	Vaak
	Asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
<p>*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 ($< 1/10.000$)</p> <p>§ 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.</p> <p>§§ 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.</p> <p>** Frequentie categorie: zelden</p>		

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

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

Er zijn gevallen van acute overdosering gerapporteerd tijdens de postmarketingbewaking en in klinische studies met montelukast. Er waren rapporten bij volwassenen en kinderen met een dosis tot 1.000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen strookten met het veiligheidsprofiel bij volwassenen en pediatrie patiënten. In de meeste rapporten van overdosering werden geen bijwerkingen gemeld.

Symptomen van overdosering

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

Behandeling van overdosering

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met montelukast. Het is niet bekend of montelukast kan worden verwijderd 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

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige inflammatoire eicosanoiden, die worden afgegeven door allerhande cellen, zoals mestcellen en eosinofielen. Die belangrijke proastmatische mediators binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT), die worden aangetroffen in de luchtwegen van de mens en effecten uitoefenen op de luchtwegen waaronder bronchoconstrictie, mucussecretie, vasculaire permeabiliteit en rekrutering van eosinofielen.

Farmacodynamische effecten

Montelukast is een per os actieve verbinding, die zich met een hoge affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT₁-receptor. In klinische studies remde een dosis van slechts 5 mg montelukast de bronchoconstrictie die werd veroorzaakt door van inhalatie LTD₄. Binnen 2 uur na orale toediening werd bronchodilatatie waargenomen. Het bronchusverwijdende effect van een bèta-agonist was additief met dat van montelukast. Behandeling met montelukast remde zowel de vroege als de late bronchoconstrictie die werd opgewekt door provocatie met een antigeen. In vergelijking met de placebo verminderde montelukast het aantal eosinofielen in het perifere bloed bij volwassen en pediatrische patiënten. In een aparte studie verminderde een behandeling met montelukast significant het aantal eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum). Bij volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 2 tot 14 jaar verlaagde montelukast het aantal eosinofielen in het perifere bloed en verbeterde het de klinische astmacontrole in vergelijking met de placebo.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In studies bij volwassenen resulteerde een behandeling met montelukast 10 mg eenmaal per dag in een significante verbetering van de ESW 's morgens (10,4% vs. 2,7% verandering ten opzichte van de beginwaarde) en van de expiratoire piekstroom 's morgens (24,5 l/min vs. 3,3 l/min verandering ten opzichte van de beginwaarde) en een significante daling van het gebruik van bèta-agonisten (-26,1% vs. -4,6% verandering ten opzichte van de beginwaarde) in vergelijking met de placebo. 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 het klinische effect van inhalatiecorticosteroiden versterkte (% verandering ten opzichte van de beginwaarde bij inhalatie van beclometason plus montelukast vs. beclometason, respectievelijk voor de ESW: 5,43% vs. 1,04%; gebruik van bèta-agonisten: -8,70% vs. 2,64%). Montelukast gaf een snellere respons dan geïnhaled beclometason (200 µg tweemaal per dag met een inhalatiekamer), maar over de hele studie van 12 weken had beclometason gemiddeld een beter therapeutisch effect (% verandering ten opzichte van de beginwaarde met montelukast vs. beclometason respectievelijk voor de ESW: 7,49% vs. 13,3%; gebruik van bèta-agonisten: -28,28% vs. -43,89%). Een hoog percentage van de patiënten die werden behandeld met montelukast, behaalden echter een soortgelijke klinische respons als met beclometason (zo steeg de ESW met ongeveer 11% of meer ten opzichte van de beginwaarde bij 50% van de

patiënten die werden behandeld met beclometason, en bij 42% van de patiënten die werden behandeld met montelukast).

In een placebogecontroleerde studie van 12 weken bij pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar verbeterde montelukast 4 mg eenmaal per dag de parameters van de astmacontrole in vergelijking met de placebo ongeacht de concomitante onderhoudsbehandeling (inhalatie/verstuiving van corticosteroiden of van natriumcromoglycaat). Zestig procent van de patiënten kreeg geen onderhoudstherapie. Montelukast verbeterde de symptomen overdag (zoals hoesten, piepende ademhaling, ademhalingsproblemen en activiteitsbeperking) en de symptomen 's nachts in vergelijking met de placebo. Montelukast verminderde ook het gebruik van bèta-agonisten naar behoefte en het rescuegebruik van corticosteroiden wegens verergering van het astma in vergelijking met de placebo. De patiënten die montelukast kregen, kenden meer dagen zonder astma dan de patiënten die een placebo kregen. Er werd een therapeutisch effect verkregen na de eerste dosis.

In een placebogecontroleerde studie van 12 maanden bij pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar met licht astma en episodische exacerbaties verlaagde montelukast 4 mg eenmaal per dag de jaarlijkse frequentie van exacerbaties van astma significant ($p \leq 0,001$) in vergelijking met de placebo (respectievelijk 1,60 vs. 2,34 exacerbaties), [een exacerbatie werd gedefinieerd als ≥ 3 dagen na elkaar met symptomen overdag waarvoor bèta-agonisten of corticosteroiden (per os of via inhalatie) moesten worden gebruikt of waarvoor de patiënt in het ziekenhuis moest worden opgenomen]. De jaarlijkse frequentie van exacerbaties daalde met 31,9% met een 95% BI van 16,9 tot 44,1.

In een placebogecontroleerde studie bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar met een intermitterend, maar geen persisterend astma werd een behandeling met montelukast toegediend gedurende een periode van 12 maanden hetzij in een dosering van 4 mg eenmaal per dag hetzij als kuren van 12 dagen die telkens werden gestart zodra er een episode van intermitterende symptomen begon. Er werd geen significant verschil waargenomen in het aantal episoden van astma die uitmondten in een astma-aanval, tussen de patiënten die werden behandeld met montelukast 4 mg, en de placebo. Een astma-aanval werd daarbij gedefinieerd als een episode van astma waarvoor een beroep moest worden gedaan op gezondheidszorg zoals een niet-voorzienende visite bij de arts, op de spoedgevallendienst of het ziekenhuis of waarvoor een behandeling met orale, intraveneuze of intramusculaire corticosteroiden moest worden gegeven.

In een studie van 8 weken bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag de longfunctie significant meer dan de placebo (ESW 8,71% vs. 4,16% verandering ten opzichte van de beginwaarde; expiratoire piekstroom 's morgens 27,9 l/min vs. 17,8 l/min verandering ten opzichte van de beginwaarde) en daling van het gebruik van bèta-agonisten naar behoefte (-11,7% vs. +8,2% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

In een studie van 12 maanden waarin het effect van montelukast op de controle van het astma werd vergeleken met dat van inhalatie van fluticason bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar met een licht persisterend astma steeg het percentage dagen zonder noodmedicatie voor astma (het primaire eindpunt) niet minder met montelukast dan met fluticason. Over gemiddeld 12 maanden steeg het percentage dagen zonder noodmedicatie voor astma van 61,6 tot 84,0 in de montelukastgroep en van 60,9 tot 86,7 in de fluticasongroep. Het verschil in de LS gemiddelde stijging van het percentage dagen zonder noodmedicatie voor astma tussen de groepen was statistisch significant (- 2,8 met een 95% BI van -4,7 tot -0,9), maar lag binnen de vooraf gedefinieerde limiet van klinische non-inferioriteit.

Zowel montelukast als fluticason verbeterde de controle van secundaire variabelen van het astma over een periode van 12 maanden:

- de ESW steeg van 1,83 l tot 2,09 l in de montelukastgroep en van 1,85 l tot 2,14 l in de fluticasongroep. Het verschil in de LS gemiddelde stijging van de ESW tussen de groepen was - 0,02 l met een 95% BI van -0,06 tot 0,02. De gemiddelde stijging van de ESW (uitgedrukt als percent van de voorspelde waarde) ten opzichte van de beginwaarde was 0,6% in de

montelukastgroep en 2,7% in de fluticasongroep. Het verschil in LS gemiddelde verandering van de ESW (uitgedrukt als percent van de voorspelde waarde) ten opzichte van de beginwaarde was significant: -2,2% met een 95% BI van -3,6 tot -0,7.

- Het percentage dagen met gebruik van bèta-agonisten daalde van 38,0 tot 15,4 in de montelukastgroep en van 38,5 tot 12,8 in de fluticasongroep. Het verschil in LS gemiddelde van het percentage dagen met gebruik van bèta-agonisten tussen de groepen was significant: 2,7 met een 95% BI van 0,9 tot 4,5.
- Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergering van het astma waarvoor een behandeling met orale steroïden, een onvoorziene visite bij de arts, een bezoek aan de spoedgevallendienst of een opname in het ziekenhuis vereist was) was 32,2 in de montelukastgroep en 25,6 in de fluticasongroep; de odds ratio (95% BI) was significant: 1,38 (1,04 tot 1,84).
- Het percentage patiënten dat systemische (vooral orale) corticosteroïden gebruikte tijdens de studieperiode, bedroeg 17,8% in de montelukastgroep en 10,5% in de fluticasongroep. Het verschil in LS gemiddelde tussen de groepen was significant: 7,3% met een 95% BI van 2,9 tot 11,7.

In een studie van 12 weken bij volwassenen werd een significante vermindering van door inspanning verwekte bronchoconstrictie aangetoond (maximale daling van de ESW 22,33% met montelukast en 32,40% met de placebo; tijd tot herstel tot minder dan 5% van de initiële ESW 44,22 min met montelukast vs. 60,64 min). Het effect bleef consistent tijdens de hele studieperiode van 12 weken. In een kortetermijnstudie bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar werd eveneens een vermindering van door inspanning verwekte bronchoconstrictie aangetoond (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 bij toediening eenmaal per dag.

Bij aspirinegevoelige astmapatiënten die werden behandeld met inhalatie- en/of orale corticosteroïden en montelukast, verbeterde de controle van het astma significant in vergelijking met de placebo (ESW 8,55% vs. -1,74% verandering ten opzichte van de beginwaarde en vermindering van het gebruik van bèta-agonisten -27,78% vs. 2,09% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Montelukast wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Met de filmomhulde tablet van 10 mg wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) bereikt na 3 uur (t_{max}) bij toediening aan 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. De veiligheid en de doeltreffendheid werden aangetoond in klinische studies waarin de filmomhulde tablet van 10 mg werd toegediend ongeacht de timing wat de maaltijden betreft.

Met de kauwtablet van 5 mg wordt de C_{max} bereikt na 2 uur bij toediening aan volwassenen in nuchtere toestand. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en daalt tot 63% bij inname tijdens een standaardmaaltijd.

Na toediening van de kauwtablet van 4 mg aan pediatrie patiënten van 2-5 jaar in nuchtere toestand wordt de C_{max} bereikt 2 uur na toediening. De gemiddelde C_{max} is 66% hoger en de gemiddelde C_{min} is lager dan bij volwassenen die een tablet van 10 mg krijgen.

Distributie

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

Biotransformatie

Montelukast wordt sterk gemetaboliseerd. In studies met therapeutische doses zijn de plasmaconcentraties van metabolieten van montelukast in evenwichtstoestand bij volwassenen en kinderen onmeetbaar laag.

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

Andere speciale populaties

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen of patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien montelukast en zijn metabolieten via de gal worden geëlimineerd, hoeft de dosering allicht niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9).

Bij toediening van hoge doses montelukast (20- en 60-maal de aanbevolen dosering bij volwassenen) werd een daling van de plasmaconcentratie van theofylline waargenomen. Dat effect werd niet gezien bij toediening van 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 concentraties van ALT, glucose, fosfaat en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De tekenen van toxiciteit bij dieren waren verhoogde speekselsecretie, maag-darmsymptomen, losse stoelgang en ionenstoornissen. Die traden op bij doseringen die een systemische blootstelling gaven die > 17-maal hoger was dan de blootstelling die wordt gezien bij gebruik van de klinische dosering. Bij apen traden bijwerkingen op bij doses vanaf 150 mg/kg/dag (> 232-maal de systemische blootstelling die wordt gezien bij gebruik van de klinische dosering). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij een systemische blootstelling die meer dan 24-maal hoger was dan de klinische systemische blootstelling. In de studie van de vruchtbaarheid van wijfjesratten werd bij toediening van 200 mg/kg/dag (> 69-maal de klinische systemische blootstelling) een lichte daling van het gewicht van de jongen waargenomen. In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie in vergelijking met de controledieren gezien bij een systemische blootstelling > 24-maal de klinische systemische blootstelling die wordt gemeten met de klinische dosering. Er werden geen afwijkingen gezien bij ratten. Montelukast gaat door de placentabarière en wordt bij dieren uitgescheiden in de moedermelk.

Er hebben zich geen sterfgevallen voorgedaan na eenmalige orale toediening van natriummontelukast in een dosis tot 5.000 mg/kg bij muizen en ratten (15000 mg/m² bij muizen en 30000 mg/m² bij ratten), de maximale geteste dosis. Die dosis is equivalent aan 25000 keer de aanbevolen dagelijkse dosering bij volwassen mensen (uitgaande van een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

Montelukast was bij muizen niet fototoxisch met UVA, UVB of zichtbaar licht bij toediening van een dosering tot 500 mg/kg/dag (ongeveer > 200-maal gebaseerd op systemische blootstelling).
Montelukast was bij knaagdieren niet mutageen in *in-vitro*- en *in-vivotests* en niet oncogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)

Microkristallijne cellulose

Hydroxypropylcellulose (E 463)

Rood ijzeroxide (E 172)

Natriumcroscarmellose

Smaakstof (kersensmaak AP0551, kers Durarome TD0990B [bevat azo-kleurstof Allurarood, E 129])

Aspartaam (E 951)

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakt in OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking

Verpakt in OPA/Alu/PE/Alu blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen 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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

4 mg: BE369686

5 mg: BE369695

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 05/2010

Datum van laatste hernieuwing: 02/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024.