

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast EG 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat natriummontelukast, overeenkomend met 10 mg montelukast.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 89,3 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtgele tot beige, ronde, biconvexe tabletten (ongeveer 3 x 9 mm). De tabletten dragen de inscripties "M9UT" en "10" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast EG 10 mg filmomhulde tabletten zijn aangewezen bij de behandeling van astma als combinatietherapie bij patiënten met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van het astma geven. Bij astmapatiënten bij wie Montelukast EG voor astma geïndiceerd is, kan Montelukast EG ook symptomatische verlichting van seizoensgebonden allergische rhinitis geven.

Montelukast EG 10 mg filmomhulde tabletten zijn eveneens aangewezen voor de profylaxe van astma waarbij de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar met astma of met astma en tegelijk seizoensgebonden allergische rhinitis is 1 tablet van 10 mg per dag 's avonds.

Algemene aanbevelingen

Montelukast EG heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Montelukast EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Patiënten moeten de instructie krijgen om zowel in perioden waarin het astma onder controle is als in perioden waarin het astma verergert, Montelukast EG te blijven innemen.

Natriummontelukast mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere producten die dezelfde werkzame stof, montelukast, bevatten.

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

Therapie met Montelukast EG in relatie tot andere astmabehandelingen

Montelukast kan toegevoegd worden aan het bestaande behandelingschema van de patiënt.

Inhalatiecorticosteroiden: Een behandeling met Montelukast EG kan gebruikt worden in een combinatiebehandeling bij patiënten, wanneer inhalatiecorticosteroiden met kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, geen afdoende klinische controle opleveren. Inhalatiecorticosteroiden mogen niet plots door Montelukast EG worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Montelukast EG 5 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar.

Montelukast EG 5 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar.

Montelukast EG 4 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten het advies krijgen nooit oraal montelukast te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en daarvoor hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Als een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie- β -agonist worden gebruikt. 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 kunnen patiënten die werden behandeld met antiastmamiddelen, waaronder montelukast, systemische eosinofilie ontwikkelen, 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 de vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een oorzakelijk verband met

leukotriene-receptorantagonisme niet vastgesteld is, moeten artsen alert zijn voor het optreden van eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonaire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling geëvalueerd.

Een behandeling met montelukast verandert niets aan het feit dat patiënten met voor aspirine gevoelige astma aspirine en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen moeten 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.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor montelukast werd bij gelijktijdige toediening van fenobarbital met ongeveer 40 % verlaagd. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, 2C8 en 2C9, is voorzichtigheid geboden, vooral bij kinderen, wanneer montelukast samen met inductoren van CYP3A4, 2C8 en 2C9, wordt toegediend, zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

Uit in-vitro-onderzoeken blijkt dat montelukast een krachtige remmer is van CYP2C8. Gegevens uit een klinisch geneesmiddeleninteractieonderzoek met montelukast en rosiglitazon (een modelsubstraat voor geneesmiddelen die primair door CYP2C8 gemetaboliseerd worden) lieten echter zien dat montelukast geen remming geeft van CYP2C8 in vivo. Daarom zal montelukast naar verwachting geen significante invloed hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bijv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

Uit in-vitro-onderzoek is gebleken 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, maar de arts moet zich bewust zijn van de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen.

Op basis van in-vitro-gegevens worden er geen klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties met minder krachtige CYP 2C8-remmers (bij trimethoprim) verwacht. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een sterke CYP 3A4-remmer, resulteerde niet in een significante toename van de systemische blootstelling aan montelukast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Beschikbare gegevens van gepubliceerde prospectieve en retrospectieve cohortonderzoeken met gebruik van montelukast bij zwangere vrouwen ter evaluatie van ernstige aangeboren afwijkingen hebben geen geneesmiddel gerelateerd risico vastgesteld. Beschikbare studies hebben methodologische beperkingen, waaronder kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve verzameling van gegevens en inconsistente vergelijkingsgroepen.

Tijdens de zwangerschap mag Montelukast EG alleen worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

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 wordt uitgescheiden.

Vrouwen die borstvoeding geven mogen Montelukast EG 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 het vermogen van een patiënt om auto te rijden of machines te bedienen. Echter, slaperigheid of duizeligheid is door patiënten gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies als volgt beoordeeld:

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

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

Lichaamssysteem	Volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-weekse studies; n=615)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoening en	buikpijn	

Bij een langdurige behandeling in klinisch onderzoek bij een beperkt aantal patiënten, tot twee jaar bij volwassenen en tot 12 maanden bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar, veranderde het veiligheidsprofiel niet.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in het post-marketinggebruik 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*
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie [†]	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Verhoogde neiging tot bloeden	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, tremoren [§])	Soms
	aandachtsstoornis, geheugenstoornis, tic	Zelden

	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemie	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, parestesie/hypoestesia, toeval	Soms
Hartaandoeningen	palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis	Soms
	Syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree [‡] , misselijkheid [‡] , braken [‡]	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALT, AST)	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 bindweefselaandoeningen	artralgie, myalgie waaronder spierkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	bedplassen bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie [‡]	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
<p>* 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 ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$).</p> <p>† 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.</p> <p>‡ Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als Vaak bij patiënten die placebo kregen.</p> <p>§ Frequentie: 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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

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

Sinds het op de markt brengen van het geneesmiddel en in klinisch onderzoek met montelukast werden gevallen van acute overdosering gerapporteerd, waaronder meldingen bij volwassenen en kinderen met doses van 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen pasten bij het veiligheidsprofiel bij volwassenen en pediatrische patiënten.

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: Leukotriënenreceptorantagonist

ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteinylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige ontstekings-eicosanoiden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mastcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmamediatoren binden zich aan cysteinylleukotriënenreceptoren (CysLT). De CysLT type 1 (CysLT₁)-receptor wordt bij mensen aangetroffen in de luchtwegen (waaronder gladde spiercellen en macrofagen in de luchtwegen) en andere pro-inflammatoire cellen (waaronder eosinofielen en bepaalde myeloïde stamcellen). CysLTs zijn in verband gebracht met de pathofysiologie van astma en allergische rhinitis. Bij astma zijn de door leukotriënen gemedieerde effecten onder

andere bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofielen. Bij allergische rhinitis worden na blootstelling aan allergenen CysLTs tijdens zowel vroege- als latefasereacties uit de nasale mucosa afgegeven en veroorzaken daarbij de symptomen van allergische rhinitis. Intranasale blootstelling aan CysLTs blijkt de luchtwegweerstand in de neus en symptomen van neusverstopping te verhogen.

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 pediatrie patiënten een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed. 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 het astma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 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 t.o.v. de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan β -agonisten (-26,1 % vs -4,6 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

De door de patiënt gemelde dag- en nachtastmasymptoomscore 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 -agonisten: -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 -agonisten: -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 klinisch onderzoek is montelukast beoordeeld voor de symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis bij volwassen en adolescent astmapatiënten van 15 jaar en ouder met gelijktijdig bestaande seizoensgebonden allergische rhinitis. In dit onderzoek gaven de montelukast 10mg-tabletten eenmaal daags toegediend, in vergelijking met placebo, een statistisch significante verbetering van de 'Daily Rhinitis Symptoms score' te zien. De 'Daily Rhinitis Symptoms score' is het gemiddelde van de 'Daytime Nasal Symptoms score' (gemiddelde van neusverstopping, rinorroe, niezen, jeuk aan de neus) en de 'Nighttime Symptoms score' (gemiddelde van neusverstopping bij ontwaken, problemen om in slaap te

vallen en nachtelijk ontwaken). De algehele beoordeling van de allergische rhinitis door patiënten en artsen was in vergelijking met placebo significant verbeterd. De beoordeling van de werkzaamheid bij astma was in dit onderzoek geen primaire doelstelling.

In een onderzoek van 8 weken bij pediatrische patiënten van 6 tot 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 gebruik 'naar behoefte' van β -agonisten (-11,7 % vs +8,2 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen werd een significante vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie aangetoond (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: 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 kortetermijnstudie bij pediatrische patiënten (maximaal verlies aan FEV₁: 18,27 % vs 26,11 %; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV₁: 17,76 min. vs 27,98 min.). Het effect werd in beide studies aangetoond op het einde van het eenmaal daags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten, gelijktijdig behandeld met orale en/of inhalatiecorticosteroiden, 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 van -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 10 mg-tabletten 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 werden in klinisch onderzoek aangetoond, waarbij de filmomhulde 10 mg-tablet ongeacht het tijdstip van voedselinname werd toegediend.

Voor de 5 mg-kauwtablet 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.

Distributie

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 bloedhersenbarrière in geringe mate wordt gepasseerd. Daarnaast waren de concentraties radioactief 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 metaboliëten van montelukast bij volwassenen en kinderen in steady-state niet meetbaar.

Cytochroom P450 2C8 is het belangrijkste enzym in het metabolisme van montelukast. Daarnaast kunnen CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage leveren tot 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 toegediend kregen. Op grond van gegevens uit in-vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties montelukast de cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet remmen. Het aandeel van de metabolieten in het therapeutische 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 daarin en < 0,2 % 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.

Kenmerken bij patiënten

Bij ouderen of patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis verricht. Omdat montelukast en zijn 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 effect 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 ionendisbalans. Dit trad op bij doses die een > 17 maal grotere systemische blootstelling gaven dan de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (> 232 maal de systemische blootstelling bij de klinische dosering). 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). In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie waargenomen in vergelijking met dieren uit de controlegroep bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling bij een 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*-testen en niet tumorverwekkend in knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearaat (E572)

Omhulling:

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten in OPA/Al/PVC//Al-blisterverpakking en doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen van 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE339001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 06/04/2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2024