

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Singulair 4 mg kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén kauwtablet bevat natriummontelukast, overeenkomend met 4 mg montelukast.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 1,2 mg aspartaam (E 951) per tablet.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,36 mg benzylalcohol (E 1519) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Roze tablet, ovaal, biconvex met aan de ene kant SINGULAIR en aan de andere kant MSD 711 ingeslagen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Singulair is geïndiceerd bij de behandeling van astma, als combinatietherapie, bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud 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 de astma geven.

Singulair kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud met licht persisterend astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroïden nodig waren en waarvoor aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Singulair is ook geïndiceerd ter voorkoming van astma bij patiënten vanaf 2 jaar, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel mag alleen onder toezicht van een volwassene aan kinderen worden gegeven. Voor kinderen die problemen hebben met het innemen van een kauwtablet, is er granulaat verkrijgbaar (zie productinformatie van Singulair 4 mg granulaat). De aanbevolen dosering voor kinderen van 2 t/m 5 jaar is 1 kauwtablet van 4 mg per dag 's avonds. Singulair moet één uur voor of twee uur na gebruik van voedsel worden ingenomen. Binnen deze leeftijdsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Algemene aanbevelingen

Singulair 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 Singulair te blijven gebruiken.

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

Singulair als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij licht persisterend astma

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

Singulair 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 t/m 5 jaar kan door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie de voornaamste manifestatie van persisterend 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.

Behandeling met Singulair in relatie tot andere astmabehandelingen

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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 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 pulmonaire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling moeten worden geëvalueerd.

Bij behandeling met montelukast moeten patiënten met aspirine gevoelige astma het gebruik van aspirine en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen 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.

Aspartaam

Singulair bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Elke 4 mg kauwtablet bevat 1,2 mg aspartaam, overeenkomend met 0,674 mg fenylalanine per dosis. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

Natrium

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

Benzylalcohol

Dit middel bevat maximaal 0,36 mg benzylalcohol in elke tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan gelijktijdig worden gebruikt met andere therapieën die gewoonlijk ter profylaxe en chronische behandeling van astma worden gebruikt. Bij geneesmiddelinteractieonderzoeken vertoonde de aanbevolen klinische dosering van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

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 onderzoek *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 (bijv. 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 bijwerkingen.

Op basis van *in vitro* gegevens, worden er geen klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties met minder krachtige CYP 2C8-remmers (bv 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 dieronderzoek duidt niet op schadelijke effecten 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 onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling en inconsistente vergelijkingsgroepen.

Tijdens de zwangerschap mag Singulair alleen worden gebruikt als dit duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

Borstvoeding

Onderzoek bij ratten toonde aan dat montelukast in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

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

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

Singulair heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, sufheid of duizeligheid is door patiënten gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies bij patiënten met persisterend astma als volgt beoordeeld:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescentie patiënten van 15 jaar en ouder
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 kinderen van 6 t/m 14 jaar en
- 4 mg kauwtabletten bij 851 kinderen van 2 t/m 5 jaar.

Montelukast is in een klinisch onderzoek bij patiënten met intermitterend astma als volgt beoordeeld:

- 4 mg granulaat en kauwtabletten bij 1038 pediatrie patiënten van 6 maanden t/m 5 jaar.

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

Systeem/orgaanklasse	Volwassen en adolescente patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Kinderen 6 t/m 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) (een 48 weekse studie; n=278)
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn		buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			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*
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovensteluchtweginfectie [†]	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	verhoogde bloedingsneiging	Zelden
	trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoelighedsreacties 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
	aandachtsstoornis, geheugenvermindering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	palpitaties	Zelden

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
	Syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree [‡] , misselijkheid [‡] , braken [‡]	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALAT, ASAT)	Vaak
	hepatitis (waaronder cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverschade)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag [‡]	Vaak
	blauwe plekken, urticaria, pruritus	Soms
	angio-oedeem	Zelden
	erythema nodosum, erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artralgie, myalgie waaronder spierkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	bedplassen bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts [‡]	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
* Frequenties: Gedefinieerd voor elke bijwerking zoals gemeld in de database van klinische studies: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), 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: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

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

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

Symptomen van overdosering

De meest voorkomende bijwerkingen pasten bij het veiligheidsprofiel van montelukast en omvatten: buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en psychomotorische hyperactiviteit.

Behandeling van overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptorantagonist
ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄), zijn krachtige ontstekings-eicosanoiden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mastcellen en eosinofielen. Deze belangrijke prostaammediatoren binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (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 perifere bloed. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum). In volwassenen en kinderen van 2 t/m 14 jaar verlaagt montelukast vergeleken met placebo de eosinofielen 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 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 nachtsymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinisch effect van inhalatiecorticosteroïden 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 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 astmacontroleparameters ongeacht de gebruikte ontstekingsremmer (corticosteroiden voor inhalatie/verneveling of natriumcromoglicaat 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 geïnhaald) 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 (FEV_1 : 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 -agonisten (-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 voor 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 (RFDs), het primaire eindpunt. Gemiddeld over de 12 maanden durende behandelingsperiode nam het percentage astma-RFDs 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 % BI 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:

FEV_1 nam in de montelukastgroep toe van 1,83 l naar 2,09 l en in de fluticasongroep van 1,85 l naar 2,14 l. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van de FEV_1 was -0,02 l met een 95 %-BI van -0,06, 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. de uitgangswaarde in % voorspelde FEV_1 was in de montelukastgroep 0,6 % en in de fluticasongroep 2,7 %. Het verschil in LS mean voor verandering t.o.v. de uitgangswaarde in % voorspelde FEV_1 was significant: -2,2 % met een 95 %-BI 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 %-BI 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 %-BI) was significant en gelijk aan 1,38 (1,04, 1,84). Het percentage patiënten met gebruik van systemische (voornamelijk orale) corticosteroïden in de onderzoeksperiode 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 %-BI 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 onderzoeksperiode 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 eenmaaldaags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten, 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 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 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 klinisch onderzoek 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.

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 bloed-hersenbarrière 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 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.

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 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 ALAT, 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 bij de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (> 232 maal de systemische blootstelling dan 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 fertiliteitstudie 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

Mannitol (E 421)
Microkristallijne cellulose
Hyprolose (E 463)
Rood ijzeroxide (E 172)
Natriumcroscarmellose
Kersensmaakstof met benzylalcohol (E 1519)
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 polyamide/PVC/aluminium blisterverpakkingen in:
Blisterverpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 en 200 tabletten.
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) van 49x1, 50x1 en 56x1 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Organon Belgium, Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31, B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100), dpoc.benelux@organon.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.

BE225285

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 09.juli 2001
Datum van laatste verlenging: 14 januari 2012

Basefile: FI/H/xxxx/WS/086 – Excipient guideline update + QRD4.1 and appendix V v22 updates

Update : FI/H/xxxx/WS/112 - PSUSA00002087202107 FU request_ risk of severe and prolonged neuropsychiatric events + appendix V v.25
Lx details update

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023