

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Teva 5 mg kauwtabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet bevat natriummontelukast (5,20 mg), wat overeenstemt met 5 mg montelukast.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke kauwtablet bevat 0,5 mg aspartaam (E951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

5 mg Kauwtablet: roze gevlekte, vierkante kauwtablet met "93" op de ene zijde en "7425" op de andere zijde van de kauwtablet.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 *Therapeutische indicaties*

Montelukast is aangewezen voor de behandeling van astma als add-on therapie bij patiënten van 6 tot 14 jaar met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en waarbij kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van astma geven.

Montelukast kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met licht persisterend astma die geen recente antecedenten van ernstige astma-aanvallen hebben waarvoor orale corticosteroiden vereist waren, en die niet in staat bleken te zijn om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Montelukast is ook aangewezen voor de profylaxis van astma, wanneer de belangrijkste component inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie is.

4.2 *Dosering en wijze van toediening*

Dosering

Dit geneesmiddel moet toegediend worden aan kinderen onder het toezicht van een volwassene.

De geadviseerde dosering voor pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar bedraagt één kauwtablet van 5 mg per dag, 's avonds in te nemen. Indien ingenomen in associatie met de

voeding, moet montelukast ingenomen worden 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd. Er is geen dosisaanpassing vereist in deze leeftijdsgroep.

Algemene aanbevelingen:

Het therapeutisch effect van montelukast op de parameters van astmacontrole manifesteert zich binnen één dag. Men moet de patiënten adviseren om montelukast te blijven innemen, zelfs als hun astma onder controle is, alsook tijdens perioden waarin de astma verergerd.

Montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor licht persisterend astma:

Montelukast is niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterend astma. Het gebruik van montelukast als een alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met licht persisterend astma mag alleen overwogen worden voor patiënten die geen recente antecedenten van ernstige astma-aanvallen hebben waarvoor orale corticosteroiden vereist waren en die niet in staat bleken te zijn om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (Zie rubriek 4.1). Licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astma symptomen meer dan eenmaal per week maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen meer dan tweemaal per maand maar minder dan eenmaal per week, een normale longfunctie tussen de episoden. Als er geen bevredigende astmacontrole wordt bekomen bij de follow-up (gewoonlijk binnen een maand) moet de noodzaak van een bijkomende of andere anti-inflammatoire behandeling, gebaseerd op het stapsgewijze systeem voor de behandeling van astma, geëvalueerd worden. De patiënten moeten regelmatig geëvalueerd worden voor hun astmacontrole.

Behandeling met Montelukast Teva in relatie tot andere behandelingen voor astma.

Als de behandeling met Montelukast Teva wordt gebruikt als add-on therapie voor inhalatiecorticosteroiden, mogen de inhalatiecorticosteroiden niet plots vervangen worden door montelukast (Zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Montelukast 5 mg kauwtabletten zijn niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Teva 5 mg kauwtabletten bij kinderen onder de 6 jaar werden niet bepaald .

10 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar voor volwassenen van 15 jaar en ouder.

4 mg kauwtabletten zijn beschikbaar als alternatief voor kinderen van 2 tot 5 jaar.

Voor kinderen die moeite hebben met kauwtabletten, is er een 4 mg granulaat verkrijgbaar.

Bijzondere populaties

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie, of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De dosering is dezelfde voor mannelijke en vrouwelijke patiënten.

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 gewaarschuwd worden dat ze nooit orale tabletten van montelukast mogen gebruiken om acute astma-aanvallen te behandelen en dat ze voor deze aanvallen hun gebruikelijke hulpmedicatie bij de hand moeten houden. Als er een acute astma-aanval optreedt, moet de inhalatie van een kortwerkende β -agonist toegepast worden. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen als ze meer inhalaties van een kortwerkende β -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Inhalatie of orale corticosteroiden mogen niet plots vervangen worden door montelukast.

Er bestaan geen gegevens die aantonen dat orale corticosteroiden kunnen verminderd worden als montelukast gelijktijdig wordt toegediend.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die middelen tegen astma krijgen, waaronder montelukast, een systemische eosinofilie ontwikkelen; deze kan zich soms manifesteren door klinische tekens van vasculitis die overeenstemmen met het Churg-Strauss syndroom, een aandoening die vaak behandeld wordt met systemische corticosteroiden. Deze gevallen waren soms geassocieerd met een verlaging of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een causaal verband met leukotriënenreceptorantagonisme niet werd vastgesteld, moeten artsen alert zijn voor het optreden van eosinofilie, vasculitische huiduitslag, verergering van respiratoire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die deze symptomen ontwikkelen, moeten opnieuw onderzocht worden en hun behandelingsschema's moeten geëvalueerd worden.

Bij behandeling met montelukast moeten patiënten met acetylsalicylzuurgevoelige astma het gebruik van acetylsalicylzuur en andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen blijven vermijden.

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van 5 mg kauwtabletten werden niet bepaald in de pediatrische populatie jonger dan 6 jaar.

De diagnose van persisterend astma bij zeer jonge kinderen (6 maanden - 2 jaar) dient vastgesteld te worden door een kinderarts of longarts.

Hulpstoffen

Aspartaam

Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyse producten is fenylalanine.
Kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie (PKU).

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Montelukast mag toegediend worden samen met andere behandelingen die systematisch gebruikt worden bij de profylaxis en de chronische behandeling van astma. In geneesmiddeleninteractiestudies had de aanbevolen klinische dosis van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale contraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

De AUC curve (area under the plasma concentration curve) voor montelukast was met ongeveer 40% afgenomen bij personen die gelijktijdig fenobarbital kregen. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, 2C8, en 2C9, moet voorzorg in acht worden genomen, in het bijzonder bij kinderen, indien montelukast wordt toegediend samen met CYP 3A4, 2C8, en 2C9, inductoren zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

In vitro studies toonden aan dat montelukast een krachtige CYP 2C8 inhibitor is. Maar gegevens uit een klinische geneesmiddeleninteractiestudie met montelukast en rosiglitazon (een modelsubstraat dat representatief is voor geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP 2C8) toonde aan dat montelukast CYP 2C8 *in vivo* niet remt. Bijgevolg verwacht men niet dat montelukast het metabolisme van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door dit enzym (bijv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide) in significante mate zal beïnvloeden.

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8, en in minder significante mate, voor 2C9, en 3A4. In een klinische geneesmiddeleninteractiestudie met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9) verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast met 4,4-maal. Er is geen routinematige dosisaanpassing van montelukast vereist 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 de bijwerkingen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierstudies wijzen niet op schadelijke effecten met betrekking tot effecten op de zwangerschap of de embryonale/foetale ontwikkeling.

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.

Montelukast Teva mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als dit absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Borstvoeding

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

Montelukast Teva mag alleen gebruikt worden bij moeders die borstvoeding geven als dit absoluut noodzakelijk wordt geacht.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Montelukast werd bij patiënten met persisterend astma in de **klinische studies** als volgt geëvalueerd:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder.
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar.
- 4 mg kauwtabletten bij 851 pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar.
- 4 mg granulaat bij 175 pediatrie patiënten van 6 maanden tot 2 jaar.

Montelukast is in een **klinische studie** bij patiënten met intermitterend astma als volgt geëvalueerd:

- 4 mg granulaat en kauwtabletten bij 1038 pediatrie patiënten van 6 maanden tot 5 jaar

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

Systeem/orgaan- klassen	Volwassen en adolescente patiënten van	Pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar (één studie van	Pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar (één studie	Pediatrie patiënten van 6 maanden tot maximaal
----------------------------	---	--	---	---

	15 jaar en ouder (twee studies van 12 weken; n=795)	8 weken; n=201 (twee studies van 56 weken; n=615)	van 12 weken; n=461 (één studie van 48 weken; n=278)	2 jaar (een studie van 6 weken; n=175)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn		hyperkinesie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				astma
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn		buikpijn	diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen				eczemateuze dermatitis, huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen			dorst	

Bij een langdurige behandeling in klinische studies met een beperkt aantal patiënten gedurende maximaal 2 jaar bij volwassenen en maximaal 12 maanden bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar was het veiligheidsprofiel niet veranderd.

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 patiënten gedurende 12 maanden of langer. Bij een langdurige behandeling was het veiligheidsprofiel evenmin veranderd bij deze patiënten.

Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot 2 jaar was niet veranderd bij een behandeling gedurende maximaal 3 maanden.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij **post-marketing** gebruik:

De frequentie van de bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: 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 ($< 1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovenste luchtwegeninfectie [†]	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	toegenomen bloedingsneiging	Zelden
	trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxis	Soms

	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	abnormale dromen waaronder nachtmerries, slapeloosheid, somnabulisme, angst, agitatie waaronder agressieve gedragingen of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor [§])	Soms
	aandachtsstoornis, geheugenvermindering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedragingen (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, convulsies	Soms
Hartaandoeningen	palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	Churg-Strauss Syndroom (CSS) (zie rubriek 4.4), pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree [†] , misselijkheid [†] , braken [†]	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	gestegen spiegels van serumtransaminasen (ALT, AST)	Vaak
	hepatitis (inclusief cholestatisch, hepatocellulair, en gemengd patroon van leverschade).	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	rash [†]	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	pyrexie [†]	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
[†] Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als zeer vaak bij de patiënten die montelukast		

kregen, werd ook als zeer vaak gemeld bij de patiënten die placebo kregen.

‡ Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als vaak bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook als vaak gemeld bij de 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 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

In studies bij chronisch astma werd montelukast toegediend in dosissen tot 200 mg/dag aan volwassen patiënten gedurende 22 weken en in kortetermijnstudies in dosissen tot 900 mg/dag aan patiënten gedurende ongeveer 1 week, zonder klinisch belangrijke bijwerkingen.

Er waren rapporten van acute overdosering in de post-marketing ervaring en de klinische studies met montelukast. Ze omvatten rapporten bij volwassenen en kinderen met een dosis van wel 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De klinische en laboratorium bevindingen die waargenomen werden, stemden overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassen en pediatrie patiënten. Er waren geen bijwerkingen in de meeste rapporten van overdosering.

Symptomen van overdosering

De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van montelukast en omvatten buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en psychomotorische hyperactiviteit.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met montelukast. Het is onbekend of montelukast dialyseerbaar is door peritoneale dialyse of hemodialyse.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptor-antagonist; ATC Code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteinyl leukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige inflammatoire eicosanoiden die vrijgesteld worden uit verschillende cellen waaronder mastcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmatische mediators binden zich aan de cysteinyl leukotriënen (CysLT)

receptoren in de luchtwegen bij de mens en veroorzaken effecten in de luchtwegen waaronder bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en rekrutering van eosinofielen.

Farmacodynamische effecten

Montelukast is een orale actieve stof die zich met hoge affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT₁ receptor. In klinische studies remt montelukast de bronchoconstrictie te wijten aan geïnhaled LTD₄ in dosissen vanaf 5 mg. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen de 2 uur na orale toediening. Het bronchodilaterend effect veroorzaakt door een β -agonist was additief aan dit veroorzaakt door montelukast. De behandeling met montelukast remde zowel de vroege als de late fase bronchoconstrictie te wijten aan antigeen provocatie. Montelukast verminderde de eosinofielen in het perifere bloed bij volwassen en pediatrische patiënten, in vergelijking met placebo. In een aparte studie verminderde de behandeling met montelukast significant de eosinofielen in de luchtwegen (zoals gemeten in het sputum). Bij volwassen en pediatrische patiënten van 2 tot 14 jaar verminderde montelukast, in vergelijking met placebo, het aantal eosinofielen in het perifere bloed, terwijl de klinische controle van de astma verbeterde.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In studies bij volwassenen toonde montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, significante verbeteringen van de maximale één-secondewaarde 's morgens (FEV₁: 10.4% vs 2.7% verandering ten opzichte van de beginwaarde), het maximale uitademingsdebiet 's morgens (AM PEF (peak expiratory flow rate): 24.5 L/min vs 3.3 L/min verandering ten opzichte van de beginwaarde), en een significante vermindering van het totaal verbruik van β -agonisten (-26.1% vs -4.6% verandering ten opzichte van de beginwaarde). De verbetering van de dag en nacht symptoomscores voor astma gerapporteerd door de patiënt was significant beter dan met placebo.

Studies bij volwassenen toonden het vermogen van montelukast om het klinisch effect van inhalatiecorticosteroiden te versterken (% verandering ten opzichte van de beginwaarde voor inhalatie beclomethason plus montelukast vs beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 5.43% vs 1.04%; gebruik van β -agonisten: -8.70% vs 2.64%). In vergelijking met inhalatie beclomethason (200 μ g tweemaal per dag met voorzetkamer), toonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclomethason over de ganse studie van 12 weken een groter gemiddeld therapeutisch effect toonde (% verandering ten opzichte van de beginwaarde voor montelukast vs beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 7.49% vs 13.3%; gebruik van β -agonisten: -28.28% vs -43.89%). Maar in vergelijking met beclomethason, behaalde een hoog percentage patiënten behandeld met montelukast een vergelijkbare klinische respons (bijv. 50% van de patiënten behandeld met beclomethason behaalde een verbetering in FEV₁ van ongeveer 11% of meer ten opzichte van de beginwaarde, terwijl ongeveer 42% van de patiënten behandeld met montelukast dezelfde respons behaalde).

In een studie gedurende 8 weken bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal dag, in vergelijking met placebo, significant de longfunctie (FEV₁ 8.71% vs 4.16% verandering ten opzichte van de beginwaarde; AM PEF 27.9 L/min vs 17.8 L/min verandering ten opzichte van de beginwaarde) en het verminderde het gebruik van β -agonisten 'volgens behoefte' (-11.7% vs +8.2% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

In een studie gedurende 12 maanden waarin de werkzaamheid van montelukast werd vergeleken met inhalatie fluticason op het vlak van de astmacontrole bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar met licht persisterende astma, was montelukast non-inferieur ten opzichte van

fluticason om het percentage van astma rescue vrije dagen (RFDs: rescue-free days), het primair eindpunt, te verhogen. Als het gemiddelde werd berekend over de behandelingsperiode van 12 maanden, was het percentage astma RFDs gestegen van 61.6 tot 84.0 in de montelukast groep en van 60.9 tot 86.7 in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde stijging van het percentage astma RFDs was statistisch significant (-2.8 met een 95% CI van -4.7, -0.9) maar binnen de grens die vooraf gedefinieerd was als klinisch niet inferieur. Zowel montelukast als fluticason verbeterde ook de astmacontrole op de secundaire variabelen die geëvalueerd werden over de behandelingsperiode van 12 maanden:

- FEV₁ was gestegen van 1.83 L tot 2.09 L in de montelukast groep en van 1.85 L tot 2.14 L in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde stijging in FEV₁ was -0.02 L met een 95% CI van -0.06, 0.02. De gemiddelde stijging ten opzichte van de baseline in % voorspelde FEV₁ was 0.6% in de montelukast behandelingsgroep, en 2.7% in de fluticason behandelingsgroep. Het verschil in LS gemiddelden voor de verandering ten opzichte van de baseline in % voorspelde FEV₁ was significant: -2.2% met een 95% CI van -3.6, -0.7.
- Het percentage dagen met gebruik van β -agonisten was gedaald van 38.0 tot 15.4 in de montelukast groep, en van 38.5 tot 12.8 in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde voor het percentage dagen met gebruik van β -agonisten was significant: 2.7 met een 95% CI van 0.9, 4.5.
- Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergering van het astma waarvoor een behandeling met orale steroïden, een ongepland bezoek aan het kabinet van de arts, een bezoek op de spoedgevallendienst of een hospitalisatie vereist was) bedroeg 32.2 in de montelukast groep en 25.6 in de fluticason groep; de odds ratio (95% CI) was significant: gelijk aan 1.38 (1.04, 1.84).
- Het percentage patiënten met systemisch (vooral oraal) corticosteroïd gebruik tijdens de studie bedroeg 17.8% in de montelukast groep en 10.5% in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelden was significant: 7.3% met een 95% CI van 2.9; 11.7.

Een significante reductie van inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie (EIB) werd aangetoond in een studie gedurende 12 weken bij volwassenen (maximaal verlies aan FEV₁ 22.33% voor montelukast vs 32.40% voor placebo; tijd tot herstel tot binnen 5% van de baseline FEV₁ 44.22 min vs 60.64 min). Dit effect bleef behouden gedurende de studieperiode van 12 weken. Reductie van EIB werd ook aangetoond in een kortetermijnstudie bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar (maximaal verlies aan FEV₁ 18.27% vs 26.11%; tijd tot herstel tot binnen 5% van de baseline FEV₁ 17.76 min vs 27.98 min). Het effect werd in beide studies aangetoond aan het einde van het doseringsinterval eenmaal per dag.

Bij aspirinegevoelige astmapatiënten die gelijktijdig inhalatie en/of orale corticosteroïden krijgen, leidde de behandeling met montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de astmacontrole (FEV₁ 8.55% vs -1.74% verandering ten opzichte van de beginwaarde en een vermindering van het totaal verbruik van β -agonisten -27.78% vs 2.09% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Montelukast wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Voor de 10 mg filmomhulde tablet wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) 3 uur (T_{max}) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biodisponibiliteit bedraagt 64%. De orale

biodisponibiliteit en de C_{max} zijn niet beïnvloed door een standaard maaltijd. De veiligheid en de werkzaamheid werden aangetoond in klinische studies waarin de filmomhulde tablet van 10 mg werd toegediend ongeacht het tijdstip van voedselinname.

Voor de 5 mg kauwtablet wordt de C_{max} 2 uur na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biodisponibiliteit bedraagt 73% en ze is verminderd tot 63% door een standaard maaltijd.

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

Distributie

Montelukast is voor meer dan 99% gebonden aan plasmaproteïnen. Het steady-state distributievolume van montelukast bedraagt gemiddeld 8-11 liter. Studies bij ratten met radioactief gemerkt montelukast tonen een minimale distributie door de bloedsheerbarrière. Bovendien waren de concentraties van radioactief gemerkt materiaal, 24 uur na toediening, in alle andere weefsels minimaal.

Biotransformatie

Montelukast wordt uitgebreid gemetaboliseerd. In studies met therapeutische dosissen waren de plasmaconcentraties van de metabolieten van montelukast niet meetbaar in steady state bij volwassenen en kinderen.

Cytochroom P450 2C8 is het belangrijkste enzym betrokken bij het metabolisme van montelukast. Daarnaast kunnen CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage leveren bij het metaboliseren van montelukast, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, geen verandering van farmacokinetische variabelen van montelukast liet zien bij gezonde vrijwilligers die dagelijks 10 mg montelukast kregen toegediend. Op grond van gegevens uit *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties van montelukast cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, of 2D6 niet inhiberen. De metabolieten van montelukast leveren een minieme bijdrage tot het therapeutisch effect.

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 fecesstalen verzameld gedurende 5 dagen en <0.2% werd teruggevonden in de urine. In combinatie met de schattingen van de orale biodisponibiliteit van montelukast wijst dit erop dat montelukast en zijn metabolieten bijna uitsluitend worden uitgescheiden via de gal.

Kenmerken bij patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist bij bejaarden of patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Omdat montelukast en zijn metabolieten worden uitgescheiden via de gal, verwacht men niet dat er een dosisaanpassing vereist is bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score >9).

Bij de toediening van hoge dosissen van montelukast (20- en 60-maal de aanbevolen dosis bij volwassenen) werd een daling van de plasmaspiegels van theofylline waargenomen. Dit effect werd niet waargenomen in de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsstudies bij dieren werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen die voorbijgaand van aard waren. De tekens van toxiciteit bij dieren waren toegenomen speekselsecretie, gastro-intestinale symptomen, slappe stoelgang en verstoord ionenevenwicht. Ze traden op in dosissen die een > 17-maal hogere systemische blootstelling gaven dan de klinische dosis. Bij apen traden de ongewenste effecten op in dosissen vanaf 150 mg/kg/dag (>232-maal de systemische blootstelling die waargenomen wordt in de klinische dosis). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of de voortplanting bij een systemische blootstelling die meer dan 24-maal de klinische systemische blootstelling was. Er werd een lichte daling van het lichaamsgewicht van de jongen waargenomen in een 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 die >24-maal hoger was dan de klinische systemische blootstelling die waargenomen wordt in de klinische dosis. Er werden geen afwijkingen waargenomen bij ratten. Er werd aangetoond dat montelukast de placentabarière passeert en wordt uitgescheiden in de moedermelk van dieren.

Er traden geen sterfgevallen op na een eenmalige orale toediening van natriummontelukast in dosissen tot 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen en ratten, respectievelijk); dit was de maximale dosis die getest werd. Deze dosis is equivalent aan 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij volwassen mensen (gebaseerd op een gewicht van 50 kg voor een volwassen patiënt).

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

Montelukast was niet mutageen in *in vitro* en *in vivo* testen en niet tumorigeen bij knaagdieren.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumlaurylsulfaat
Hydroxypropylcellulose
Rood ijzeroxide (E172)
Kersenaroma PHS-143671: maltodextrines (maïs) en gemodificeerd zetmeel E1450
(Wasachtig maïszetmeel)
Aspartaam (E951)
Natrium(maïs)zetmeelglycolaat Type A
Magnesiumstearaat

6.2 *Gevallen van onverenigbaarheid*

Niet van toepassing.

6.3 *Houdbaarheid*

2 jaar

6.4 *Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren*

Bewaren beneden 25°C.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 *Aard en inhoud van de verpakking*

Aluminium – Aluminium blisterverpakkingen:

Beschikbaar in verpakkingen van 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 of 100 tabletten en kalenderverpakkingen van 7, 14, 28, 56 en 98 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen*

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16,
B-2610 Wilrijk

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

BE328964

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/11/2008

Datum van verlenging van de vergunning: 30/03/2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 11/2021.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 11/2021.