1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 84,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Beige, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet, effen aan beide kanten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast Sandoz 10 mg wordt toegepast bij de behandeling van astma, als combinatietherapie, bij patiënten met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden én bij wie kortwerkende ß-agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van de astma geven. Bij astmapatiënten bij wie Montelukast Sandoz 10 mg voor astma geïndiceerd is, kan Montelukast Sandoz 10 mg ook symptomatische verlichting van seizoensgebonden allergische rhinitis geven.

Montelukast Sandoz 10 mg wordt eveneens toegepast ter voorkoming van astma, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 15 jaar met astma, of met astma en gelijktijdig bestaande seizoensgebonden allergische rhinitis, is 1 tablet van 10 mg per dag ‘s avonds.

Algemene aanbevelingen:
Montelukast Sandoz 10 mg heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Montelukast Sandoz 10 mg kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Patiënten moeten de instructie krijgen om zowel in perioden waarin de astma onder controle is als in perioden waarin de astma

verergert Montelukast Sandoz 10 mg te blijven gebruiken. Montelukast Sandoz 10 mg mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere producten die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten.

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

Therapie met Montelukast Sandoz 10 mg in relatie tot andere astmabehandelingen:
Montelukast Sandoz 10 mg kan aan het bestaande behandelingsschema van de patiënt worden toegevoegd.

Inhalatiecorticosteroïden:
Montelukast Sandoz 10 mg kan worden toegevoegd aan de behandeling van patiënten bij wie inhalatiecorticosteroïden met kortwerkende ß-agonisten, naar behoefte gebruikt, geen afdoende klinische beheersing geven. Inhalatiecorticosteroïden mogen niet abrupt door Montelukast Sandoz 10 mg worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie
Geef Montelukast Sandoz 10 mg niet aan kinderen onder de 15 jaar. De veiligheid en de werkzaamheid van Montelukast Sandoz 10 mg bij kinderen van minder dan 15 jaar is niet aangetoond.
5 mg kauwtabletten zijn verkrijgbaarvoor pediatrische patïenten van 6 t/m 14 jaar.
4 mg kauwtabletten zijn verkrijgbaarvoor pediatrische patïenten van 2 t/m 5 jaar.
4 mg granules zijn verkrijgbaar voor pediatrische patïenten van 6 manden t/m 5 jaar.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten moeten 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-ß-agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van een kortwerkende ß-agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Orale of inhalatiecorticosteroïden mogen niet abrupt door montelukast worden vervangen.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat de dosering van orale corticosteroïden 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 syndroom van Churg-Strauss, een aandoening die vaak met systemische corticosteroïden

behandeld wordt. Deze gevallen hingen soms samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroïden. Hoewel een causaal verband met leukotrieenreceptorantagonisten niet is vastgesteld dienen artsen alert te 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 voor aspirine gevoelige astma nog steeds het gebruik van aspirine en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen vermijden.

Neuropsychiatrische voorvallen zijn gemeld bij volwassenen, adolescenten en kinderen die Montelukast sandoz 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 sandoz zorgvuldig evalueren als dergelijke voorvallen optreden.

Dit geneesmiddel bevat lactose en natrium
Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
Dit geneesmiddel 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 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 (ethinylestradiol/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. Echter lieten gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en rosiglitazon (als modelsubstraat voor geneesmiddelen die primair door CYP 2C8 gemetaboliseerd worden) 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 (bijvoorbeeld paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8 en in mindere 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 4,4 keer. Geen routinematige dosisaanpassing van montelukast is nodig bij gelijktijdige toediening met

gemfibrozil of andere krachtige remmers van CYP 2C8. De arts moet zich echter bewust zijn van de mogelijkheid van een toename van de bijwerkingen.
Op basis van *in vitro* gegevens, worden er geen klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties met minder krachtige CYP 2C8-remmers (bijv. trimethoprim) verwacht. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een sterke CYP 3A4-remmer, resulteerde niet in een significante toename van 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.

Beperkte gegevens uit de beschikbare zwangerschapsdatabases wijzen niet in de richting van een causaal verband tussen montelukast en misvormingen (bijvoorbeeld afwijkingen aan ledematen) die sinds de introductie van het product wereldwijd in zeldzame gevallen zijn gemeld.

Tijdens de zwangerschap mag montelukast 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 onbekend of montelukast/ metabolieten bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Borstvoeding geven met montelukast mag alleen als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

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

Montelukast heeft geen aantoonbare invloed op het vermogen auto te rijden of machines te bedienen. Echter, hebben patiënten slaperigheid of duizeligheid gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies als volgt beoordeeld:
- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente astmatische patiënten van 15 jaar en ouder.
- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 400 volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar of ouder met seizoensgebonden allergische rhinitis en astma.
- 5 mg kauwtabletten in ongeveer 1750 astmatische kinderen in de leeftijdscategorie van 6 t/m 14 jaar.
- 4 mg kauwtabletten bij 851 pediatrische patiënten van 2 t/m 5 jaar oud.
- 4 mg granulaat bij 175 pediatrische patiënten van 6 maanden t/m 2 jaar oud.

Montelukast is in een klinische studie bij patiënten met intermitterend astma als volgt beoordeeld:
- 4 mg granulaat en kauwtabletten bij 1038 pediatrische patiënten van 6 maanden t/m 5 jaar.

De volgende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen werden vaak (≥ 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 patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Pediatrische patiënten 6 t/m 14 jaar oud (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-weekse studies; n=615)	Pediatrische patiënten 2 t/m 5 jaar oud (een 12-weekse studie; n=461) (een 48-weekse studie; n=278)	Pediatrische patiënten 6 maanden t/m 2 jaar oud (een 6-weekse studie; n=175)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn		hyperkinesie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				astma
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn		buikpijn	diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen				eczemateuze dermatitis, huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis-sen			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.
Cumulatief werden 502 kinderen van 2 t/m 5 jaar oud behandeld met montelukast gedurende tenminste 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer en 534 gedurende 12 maanden of langer. Bij langdurige behandeling veranderde het veiligheidsprofiel bij deze patiënten ook niet.
Het veiligheidsprofiel veranderde niet gedurende een behandeling van 3 maanden bij pediatrische patiënten van 6 maanden t/m 2 jaar.

Getabelleerde lijst van 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	**Bijwerking**	**Frequentie***
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweginfectie[§]	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Verhoogde bloedingsneiging	Zelden
	Trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	Infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden

Psychische stoornissen	Abnormaal dromen waaronder nachtmerries, slapeloosheid, somnambulisme, angst, agitatie waaronder agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor**)	Soms
	Aandachtstoornis, geheugenverslechtering, tic	Zelden
	Hallucinaties, disoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), stotteren, obsessieve-compulsieve symptomen	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	Palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis	Soms
	Syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4) pulmonale eosinofilie	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 bindweefselaandoeningen	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 (≥1/10), Vaak (≥1/100 tot < 1/10), Soms (≥1/1000 tot <1/100), Zelden (≥ 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Sinds de introductie van het geneesmiddel en in klinisch onderzoek met montelukast zijn er meldingen 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. De meest voorkomende bijwerkingen pasten bij het veiligheidsprofiel van montelukast en omvatten: buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en psychomotorische hyperactiviteit.

Symptomen van overdosis
Er is geen specifieke informatie beschikbaar voor de behandeling van een overdosis. Het is niet bekend of montelukast door peritoneale- of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere systemische geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziektes, Leukotrieenreceptorantagonist.
ATC-code: R03D C03.

Werking

De cysteïnylleukotriënen (LTC_4, LTD_4, LTE_4), zijn krachtige ontstekingseicosanoïden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmamediatoren binden zich aan cysteïnylleukotrieenreceptoren (CysLT). De CysLT type 1 ($CysLT_1$)-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 de vroege als de late fase reacties uit de nasale mucosa afgegeven en worden in verband gebracht 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 $CysLT_1$-receptor bindt. In klinische studies veroorzaken doses montelukast vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD_4 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 perifeer 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 de 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 FEV_1 (Forced Expiratory Volume in een seconde) (10,4 % versus 2,7 % verandering ten opzichte van de uitgangswaarde), van de in de ochtend maximale uitademingssnelheid PEFR (Peak Expiratory Flow Rate) (24,5 l/min versus 3,3 l/min verandering ten opzichte van de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan ß-agonisten (-26,1 % versus -4,6 % verandering ten opzichte van de uitgangswaarde). De door de patiënt gemelde dag- en nachtsymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinische effect van inhalatiecorticosteroïden vergroot (% verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV_1: 5,43% versus 1,04 %; gebruik van β-agonisten: -8,70 % versus 2,64%). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200 µg 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 ten opzichte van de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV_1: 7,49% versus 13,3%; gebruik van β-agonisten: -28,28% versus -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 FEV_1 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 symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis bij volwassen en adolscenten astmapatiënten van 15 jaar en ouder met gelijktijdig bestaande seizoensgebonden allergische rhinitis. In dit onderzoek gaven tabletten montelukast 10 mg eenmaal daags toegediend in vergelijking met placebo een statistisch significante verbetering van de ‘Daily Rhinitis Symptoms score’. 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, moeilijk in slaap vallen en nachtelijk ontwaken). De algehele beoordeling van de allergische rhinitis door patiënten en artsen was in vergelijking met placebo significant verbeterd. Beoordeling van werkzaamheid bij astma was in dit onderzoek geen primaire doelstelling.

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 % versus 4,16 % verandering ten opzichte van de uitgangswaarde; ochtend-PEFR 27,9 l/ min versus 17,8 l/min verandering

ten opzichte van de uitgangswaarde) en verminderde het naar behoefte gebruik van β-agonisten (-11,7% versus +8,2 % verandering ten opzichte van de uitgangswaarde).

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie (maximaal verlies aan FEV_1: 22,33% bij montelukast versus 32,40% bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV_1 voor inspanning: 44,22 min. versus 60,64 min.). Dit effect bleef behouden gedurende de studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een korte studie bij kinderen (maximaal verlies aan FEV_1: 18,27% versus 26,11%; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV_1: 17,76 min. versus 27,98 min.). Dit 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 inhalatiecorticosteroïden, leidde gebruik van montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de beheersing van astma (FEV_1 8,55% versus -1,74% verandering ten opzichte van de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van β-agonisten van -27,78% versus 2,09% ten opzichte van 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.

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 materiaal 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 aan het metaboliseren van montelukast, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, geen verandering van farmacokinetische variabelen van montelukast liet zien bij gezonde vrijwilligers die dagelijks 10 mg montelukast kregen toegediend. Op grond van gegevens uit *in vitro*-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische

plasmaconcentraties 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; <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 een toegenomen excretie van speeksel, gastro-intestinale symptomen, diarree en ionendisbalans. Deze traden 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 dan die 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/m^2 en 30.000 mg/m^2 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. FARMACEUTISCHEGEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose type EF
Microkristallijne cellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearaat.

Omhulling
Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 400
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Al/PVC/Al-blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:
7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 en 200 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 102885.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2009.
Datum van laatste verlenging: 22 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 3 en 6.1: 17 april 2021