

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN GENEESMIDDEL

Montelukast Glenmark 4 mg Kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén kauwtablet bevat 4,2 mg natriummontelukast, dat equivalent is aan 4 mg montelukast.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Aspartaam (E951) 1,2 mg per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Witte tot gebroken witte, 11 x 7,8 mm ovale, biconvexe tabletten zonder film, met een 'G' gegraveerd in de ene kant en '390' in de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Geneeskundige indicaties

Montelukast Glenmark wordt bij de behandeling van astma toegepast als combinatiegeneesmiddel bij patiënten van 2 t/m 5 jaar met licht tot matig aanhoudende astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende beta-agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van astma bieden.

Montelukast Glenmark kan ook een mogelijkheid tot alternatieve behandeling zijn voor een lage dosering inhalatiecorticosteroiden bij patiënten van 2 t/m 5 jaar met lichte aanhoudende astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor zij oraal corticosteroïdengebruik nodig hadden, en die hebben aangetoond dat zij geen inhalatiecorticosteroiden kunnen gebruiken (zie rubriek 4.2)

Montelukast Glenmark wordt ook toegepast ter voorkoming van astma bij patiënten van 2 jaar en ouder waarbij de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet onder ouderlijk toezicht aan een kind gegeven worden. De dosering voor kinderen van 2-5 jaar is één kauwtablet van 4 mg per dag in de avond. De tabletten moeten worden gekauwd voor ze worden doorgeslikt. Als het in combinatie met voedsel gebruikt wordt, moet Montelukast Glenmark 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd worden ingenomen. Binnen deze leeftijdsgroep is een aanpassing van de dosering niet nodig. De Montelukast Glenmark 4 mg kauwtablet wordt niet aanbevolen aan kinderen onder de 2 jaar.

Algemene aanbevelingen

Montelukast Glenmark heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Patiënten moeten worden geadviseerd om zowel in perioden waarin de astma onder controle is, als in perioden waarin de astma verergert, Montelukast Glenmark te blijven gebruiken.

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

Montelukast Glenmark als mogelijkheid tot alternatieve behandeling voor een lage dosering corticosteroiden voor lichte, aanhoudende astma

Montelukast wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met middelmatige aanhoudende astma. Het gebruik van montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor een lage dosering inhalatiecorticosteroiden voor kinderen met lichte aanhoudende astma mag alleen overwogen worden voor patiënten zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor oraal corticosteroidengebruik nodig was, en die hebben aangetoond dat zij geen inhalatiecorticosteroiden kunnen gebruiken (zie rubriek 4.1). Lichte aanhoudende astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen vaker dan één keer per week optreden, maar minder dan één keer per dag, nachtelijke symptomen vaker dan twee keer per maand, maar minder dan één keer per week, en als de longfunctie tussen episodes normaal is. Als er geen bevredigende controle van de astma is bereikt bij een vervolfbezoek (gewoonlijk binnen een maand), dan moet worden bekeken of een extra of andere antiontstekingsbehandeling nodig is die gebaseerd is op het stappensysteem voor astmabehandeling. De astmacontrole bij de patiënten moet periodiek worden beoordeeld.

Montelukast Glenmark als preventieve behandeling van astma voor patiënten van 2 t/m 5 jaar waarbij de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is

Bij patiënten van 2 t/m 5 jaar kan door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie de voornaamste manifestatie zijn van aanhoudende astma waarvoor een behandeling met inhalatiecorticosteroiden noodzakelijk is. Patiënten moeten na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast beoordeeld worden. Als er geen bevredigend resultaat is bereikt, dan moet een extra of andere behandeling overwogen worden.

Behandeling met Montelukast Glenmark in relatie tot andere behandelingen voor astma

Wanneer behandeling met montelukast in combinatie gebruikt wordt met inhalatiecorticosteroiden, dan mogen inhalatiecorticosteroiden niet ineens vervangen worden door Montelukast Glenmark. (zie rubriek 4.4).

De Montelukast Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar voor volwassenen en jongvolwassenen van 15 jaar en ouder.

Pediatrische patiënten

Geef Montelukast Glenmark 4 mg Kauwtabletten niet aan kinderen jonger dan 2 jaar. Voor pediatrische patiënten zijn er op basis van de leeftijd andere vormen van dit geneesmiddel beschikbaar, voor kinderen die problemen hebben met de kauwtablet.

De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Glenmark 4 mg Kauwtabletten bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld.

De 5 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor pediatrische patiënten van 6 t/m 14 jaar.
De 4 mg korrels zijn beschikbaar voor pediatrische patiënten van 6 maanden t/m 5 jaar.

Wijze van toediening

Alleen voor oraal gebruik.
De tabletten moeten gekauwd worden voor ze doorgeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik

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

Patiënten moeten het advies krijgen om nooit orale montelukast te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en om hiervoor hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Wanneer een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatiebeta-agonist gebruikt worden. Patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van kortwerkende beta-agonisten nodig hebben dan gebruikelijk.

Orale of inhalatiecorticosteroiden mogen niet ineens vervangen worden door montelukast.

Er zijn geen gegevens bekend 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 (zie rubriek 4.8). Deze gevallen hingen meestal, maar niet altijd, samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een causaal verband met leukotriënenreceptorantagonisten niet is aangetoond, moeten artsen alert zijn op eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonaire symptomen, hartcomplicaties en/of neuropathie die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling moet worden geëvalueerd.

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

Montelukast Glenmark bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Patiënten met fenylketonurie moeten er rekening mee houden dat elke kauwtablet van 4 mg fenylalanine bevat in een hoeveelheid equivalent aan 0,674 mg fenylalanine per dosis, wat schadelijk kan zijn voor kinderen met fenylketonurie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan in combinatie gebruikt worden met andere behandelingen die meestal gebruikt worden bij het preventief en chronisch behandelen van astma. 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.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat montelukast een krachtige remmer is van CYP 2C8. 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 (bv. 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 met 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 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Beschikbare gegevens van gepubliceerde prospectieve en retrospectieve cohortonderzoeken met gebruik van montelukast bij zwangere vrouwen ter evaluatie van ernstige aangeboren afwijkingen hebben geen geneesmiddelgerelateerd risico vastgesteld. Beschikbare onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling en inconsistente vergelijkingsgroepen.

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

Borstvoeding

In onderzoek bij ratten bleek montelukast in de moedermelk te worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

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

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

Montelukast heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar patiënten hebben slaperigheid of duizeligheid gemeld (zie rubriek 4.8)

4.8 Bijwerkingen

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

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

Montelukast is in een klinisch onderzoek bij patiënten met intermitterende astma als volgt geëvalueerd:

- 4 mg granules en kauwtabletten bij 1038 pediatrische patiënten in de leeftijdscategorie van 6 maanden t/m 5 jaar.

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

Systeem/orgaanklasse	Volwassenen jongvolwassen patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse onderzoeken; n=795)	Kinderen van 6 t/m 14 jaar (één 8-weeks onderzoek; n=201) (twee 56-weekse onderzoeken; n=615)	Kinderen van 2 t/m 5 jaar (één 12-weeks onderzoek; n=461) (één 48-weeks onderzoek; n=278)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn	
Maagdarmselselaandoeningen	buikpijn		buikpijn
Algemene aandoeningen en aandoeningen op de plek van toediening			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.

Aanvullend werden 502 kinderen van 2 t/m 5 jaar behandeld met Montelukast Glenmark gedurende tenminste 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer en 534 patiënten gedurende 12 maanden of langer. Bij verlenging van de behandeling veranderde ook bij deze patiënten het veiligheidsprofiel niet.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm De bijwerkingen die werden gemeld in het post-marketinggebruik en de klinische ervaring zijn weergegeven in MedDRA systeem/orgaanklassen en gerangschikt aan de hand van de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

System/orgaanklasse	Bijwerking	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, slaapwandelen, onrust waaronder agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder geïrriteerdheid, rusteloosheid, tremor [§])	Soms
	aandachtsstoornissen, geheugenverslechtering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten en gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, slaperigheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	Zelden
Ademhalingsstoornissen, borstkas- en mediastinumaandoeningen	neusbloeding	Soms
	Syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4) Pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	diarree [‡] , misselijkheid [‡] , braken [‡]	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALT, AST)	Vaak
	hepatitis (waaronder cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverschade).	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag [‡]	Vaak
	blauwe plekken, netelroos, jeuk	Soms
	angio-oedeem	Zelden
	erythema nodosum, erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel-, bindweefsel en botaandoeningen	arthralgie, myalgie waaronder spierkrampen	Soms

Nier- urine­wegaandoeningen	en	bedplassen bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en aandoeningen op de plek van toediening		koorts [‡]	Vaak
		zwakte/vermoeidheid, malaise, oedeem,	Soms
		zwakte/vermoeidheid, malaise, oedeem,	Soms
[†] Deze bijwerking, in klinische onderzoeken gemeld als Zeer Vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook als Zeer Vaak gemeld bij patiënten die placebo kregen.			
[‡] Deze bijwerking, in klinische onderzoeken gemeld als Vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als Vaak bij patiënten die placebo kregen.			
¹ Frequentie: 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 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 onderzoeken 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 doseringen tot 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen kwamen overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen.

Symptomen van een overdosis

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

Behandeling van een overdosis

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering van 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 ontstekingsseicosanoïden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmamediatoren binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT) die bij mensen in de luchtwegen worden aangetroffen en luchtweghandelingen veroorzaken, 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 onderzoeken veroorzaken doseringen montelukast al vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD₄ opgewekte bronchoconstrictie.

Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. De door een beta-agonist veroorzaakte bronchodilatatie was een toevoeging bij de door montelukast veroorzaakte bronchodilatatie. 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). Bij volwassen patiënten en kinderen van 2 t/m 14 jaar gaf montelukast, in vergelijking met placebo, een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed, met een betere klinische beheersing van de astma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek bij volwassenen werden met montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, significante verbeteringen aangetoond in de ochtend FEV₁ (10,4% vs. 2,7% verandering t.o.v. de uitgangswaarde), van de in de ochtend maximale uitademingssnelheid (PEFR) (24,5 L/min vs. 3,3 L/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan beta-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 inhalatiecorticosteroiden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason en montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43% vs. 1,04%; gebruik van beta-agonisten: -8,70% vs. 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 t.o.v. de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 7,49% vs. 13,3%; gebruik van beta-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 onderzoek van 12 weken, met placebo controlegroep, bij kinderen van 2 t/m 5 jaar, verbeterde montelukast 4 mg één maal per dag de parameters van astmabeheersing, vergeleken met placebo, zonder rekening te houden met de gelijktijdige controlebehandeling (inhalatie-/verstuivingscorticosteroiden of inhalatie/verstuivingscromoglicaat). Zestig procent van de patiënten waren niet onder een andere controlebehandeling.

Montelukast verbeterde symptomen overdag (waaronder hoesten, piepende ademhaling, moeilijk ademen en verminderde activiteit) en nachtelijke symptomen, vergeleken met placebo. Montelukast verminderde ook het naar behoefte gebruik aan beta-agonisten en het gebruik van noodcorticosteroiden bij verergerende astma in vergelijking met placebo. Na de eerste dosering was een behandelingseffect bereikt.

In een onderzoek van 12 weken, met placebo controlegroep, bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met lichte astma en sporadische verergering, verminderde montelukast 4 mg één maal per dag, het jaarlijkse aantal episodes van astmaverergeringen (EE) significant ($p \leq 0,001$), in vergelijking met placebo (respectievelijk 1,60 EE vs. 2,34 EE), [EE omschreven als ≥ 3 opeenvolgende dagen met dagelijkse symptomen waarbij het gebruik van beta-agonisten, corticosteroiden (oraal of inhalatie) of ziekenhuisopname voor astma noodzakelijk is]. Het percentage vermindering in het jaarlijkse EE-aantal was 31,9%, met een 95% CI van 16,9, 44,1.

In een placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 6 maanden t/m 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 (FEV₁: 8,71% vs. 4,16% verandering t.o.v. de uitgangswaarde; ochtend-PEFR 27,9 L/min vs. 17,8 L/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde) en verminderde het naar behoefte gebruik van beta-agonisten (-11,7% vs. +8,2% verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 maanden durend onderzoek waarin de werkzaamheid van montelukast vergeleken werd met geïnhaald fluticason op de beheersing van astma bij kinderen van 6 t/m 14 jaar met lichte aanhoudende astma, was montelukast niet ondergeschikt aan fluticason bij het verminderen van het aantal astmavrije dagen (RFD's), het belangrijkste einddoel. Gemiddeld genomen vermeerderde het aantal astma RFD's tijdens de behandelperiode van 12 maanden van 61,6 naar 84,0 in de montelukastgroep en van 60,9 naar 86,7 in de fluticasongroep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde vermeerdering van het percentage astma RFD's was statistisch significant (-2,8 met een 95% CI van -4,7, -0,9), maar viel binnen de vooraf gedefinieerde limiet voor klinische non-inferioriteit. Montelukast en fluticason verbeterden allebei de beheersing van astma ook bij secundaire variabelen die tijdens de behandelperiode van 12 maanden beoordeeld zijn:

- FEV₁ vermeerderde van 1,83 L naar 2,09 L in de montelukastgroep en van 1,85 L naar 2,14 L in de fluticasongroep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde vermeerdering in FEV₁ was -0,02 L met een 95% CI van -0,06, 0,02. De gemiddelde vermeerdering van de uitgangswaarde in % voorspelde FEV₁ was 0,6% in de groep die behandeld werd met montelukast en 2,7% in de groep die behandeld werd met fluticason. Het verschil tussen LS gemiddelden voor de verandering van de uitgangswaarde in de % voorspelde FEV₁ was significant, -2,2% met een 95% CI van -3,6, -0,7.
- Het percentage dagen met gebruik van beta-agonisten verminderde van 38,0 naar 15,4 in de montelukastgroep, en van 38,5 naar 12,8 in de fluticasongroep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelden voor het percentage dagen met gebruik van beta-agonisten was significant, 2,7 met een 95% CI van 0,9, 4,5.
- Het percentage patiënten met een astma-aanval (waarin een astma-aanval beschreven wordt als een periode van verergerende astma waarvoor behandeling met orale steroïden, een ongepland doktersbezoek, een eerstehulpbezoek of ziekenhuisopname noodzakelijk is) was 32,2 in de montelukastgroep en 25,6 in de fluticasongroep; waarbij de afwijkende waarde (95% CI) significant was: gelijk aan 1,38 (1,04, 1,84).
- Het percentage patiënten met systemisch (voornamelijk oraal) gebruik van corticosteroiden tijdens de onderzoeksperiode was 17,8% in de montelukastgroep en 10,5% in de fluticasongroep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelden was significant, 7,3% met een 95% CI van 2,9; 11,7.

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie (EIB) (maximaal verlies aan FEV1: 22,33% bij montelukast vs. 32,40% bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV1 44,22 min. vs. 60,64 min.). Dit effect bleef behouden gedurende de onderzoeksperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een kort onderzoek bij kinderen van 6 t/m 14 jaar (maximaal verlies aan FEV1: 18,27% vs. 26,11%; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV1 17,76 min. vs. 27,98 min.). Dit effect werd in beide onderzoeken aangetoond op het einde van het eenmaaldaags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten, gelijktijdig behandeld met orale corticosteroiden en/of inhalatiecorticosteroiden, leidde gebruik van montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de beheersing van astma (FEV1 8,55% vs. -1,74% verandering t.o.v. de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van beta-agonisten -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 tablet 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 klinische onderzoeken 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% door een standaardmaaltijd.

Na toediening van het 4 mg kauwtablet aan nuchtere kinderen van 2 t/m 5 jaar, wordt de C_{max} 2 uur na toediening bereikt. Het gemiddelde C_{max} is 66% hoger terwijl C_{min} lager is dan bij volwassenen die een tablet van 10 mg krijgen.

Verdeling. 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 onderzoeken met therapeutische doseringen 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 de cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet remmen. Het aandeel van de metabolieten in het geneeskrachtige effect van montelukast is minimaal.

Eliminatie. Bij gezonde volwassenen is de plasmaklaring van montelukast gemiddeld 45 ml/min. Na een orale dosering 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 metaboliëten 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 doseringen montelukast (20 tot 60 maal de aanbevolen dosering voor volwassenen) werd een vermindering van de plasmaconcentratie van theofylline waargenomen. Dit werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosering van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diertoxiciteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen in dieren waren: toegenomen uitscheiding van speeksel, maagdarmsstelselsymptomen, diarree en ionendisbalans. Dit trad op bij doseringen die een >17 maal grotere systemische blootstelling gaven dan de klinische dosering. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (>232 maal grotere systemische blootstelling dan bij de klinische dosering). In onderzoeken met dieren had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of voortplanting bij een systemische blootstelling van >24 maal de klinische systemische blootstelling. Een lichte vermindering van het gewicht van de jongen werd vastgesteld in de fertiliteitsstudie bij vrouwelijke ratten bij een dosering van 200 mg/kg/dag (>69 maal de klinische systemische blootstelling). In onderzoeken bij konijnen werd een hogere frequentie 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 dosering. 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 doseringen tot de hoogst onderzochte dosering van 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen respectievelijk ratten). Deze dosering komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosering 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 (E421)
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose natrium
Kersensmaakstof
Aspartaam (E951)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

30 dagen na openen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht. Dit geneesmiddel hoeft niet bij een bepaalde temperatuur bewaard te worden. .

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE verpakkingen met kindersluitingen van polypropyleen, bevat ook een zakje drooghoudende silicagel, met karton.

Verpakkingsformaten: 20, 28, 30, 50 en 100

Niet alle verpakkingsformaten zijn overal verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere handelingen>

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

RVG 104974

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2012

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 14 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 10 januari 2024