

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Montelukast Accord 4 mg kauwtabletten

Voor pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke kauwtablet bevat montelukastnatrium, overeenkomend met 4 mg montelukast.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 1,2 mg aspartaam (E951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Kauwtablet

Roze, gespikkelde, ovale, biconvexe tablet met de opdruk 'M4' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Montelukast is geïndiceerd voor de behandeling van astma als adjuvante therapie bij patiënten van 2 tot 5 jaar met lichte tot matige aanhoudende astma, die onvoldoende controle bereiken met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende ad hoc gebruikte  $\beta$ -agonisten onvoldoende klinische controle over de astma bieden.

Montelukast kan ook een alternatief zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor patiënten van 2 tot 5 jaar met lichte aanhoudende astma, die geen recente voorgeschiedenis hebben van ernstige astma-aanvallen die oraal corticosteroidengebruik vereisen, en die hebben aangetoond dat ze niet in staat zijn om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Montelukast is ook geïndiceerd voor de profylaxe van astma voor patiënten van 2 jaar en ouder met als dominante component door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

Dit geneesmiddel dient te worden toegediend aan een kind onder toezicht van een volwassene. De aanbevolen dosering van pediatrische patiënten van 2-5 jaar is één kauwtablet van 4 mg per dag, 's avonds in te nemen. Inname met voedsel: montelukast moet 1 uur vóór of 2 uur na voedsel worden ingenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig binnen deze leeftijdsgroep.

##### *Algemene aanbevelingen:*

Het therapeutische effect van montelukast op de parameters van astmacontrole treedt op binnen één dag. De patiënten moeten de raad krijgen om montelukast te blijven innemen zelfs als hun astma onder controle is, en ook tijdens periodes van verergering van astma.

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met nierinsufficiëntie, of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De dosering is dezelfde voor mannelijke en vrouwelijke patiënten.

*Montelukast als alternatieve behandeling voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor lichte aanhoudende astma:*

Montelukast is niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matige aanhoudende astma. Het gebruik van montelukast als alternatief voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor pediatrie patiënten met lichte aanhoudende astma mag alleen overwogen worden voor patiënten die geen recente voorgeschiedenis hebben van ernstige astma-aanvallen die orale corticosteroiden vereisen en die aangetoond hebben dat ze niet in staat zijn om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Lichte aanhoudende astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen die meer dan eenmaal per week optreden, maar minder dan eenmaal daags, nachtelijke symptomen meer dan tweemaal per maand, maar minder dan eenmaal per week, normale longfunctie tussen episodes. Als er geen bevredigende controle wordt bereikt over de astma bij de controle (gewoonlijk binnen één maand), moet de noodzaak van een aanvullende of andere anti-inflammatoire therapie op basis van het stappenplan voor astmatherapie geëvalueerd worden. De astmacontrole van de patiënten moet regelmatig geëvalueerd worden

*Montelukast als profylaxe van astma voor patiënten van 2 tot 5 jaar bij wie de dominante component bronchoconstrictie door inspanning is:*

Bij patiënten van 2 tot 5 jaar kan bronchoconstrictie door inspanning de dominante uiting zijn van aanhoudende astma die behandeling met inhalatiecorticosteroiden vereist. De patiënten moeten na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast worden geëvalueerd. Als er geen bevredigende respons wordt bereikt, moet een aanvullende of andere therapie worden overwogen.

*Therapie met Montelukast in relatie met andere behandelingen tegen astma:*

Wanneer behandeling met montelukast wordt gebruikt als adjuvante therapie bij inhalatiecorticosteroiden, mag montelukast niet plotseling vervangen worden door inhalatiecorticosteroiden (zie rubriek 4.4).

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

*Pediatrie patiënten*

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

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

Kauwtabletten van 5 mg zijn beschikbaar voor pediatrie patiënten en adolescenten van 6 tot 14 jaar.

Kauwtabletten van 4 mg zijn beschikbaar voor pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar.

Wijze van toediening

Orale toediening.

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 moet aangeraden worden nooit oraal montelukast te gebruiken voor de behandeling van acute astma-aanvallen en om daarvoor hun geschikte noodmedicatie bij de hand te houden. Als een acute aanval optreedt, moet een kort werkende inhalatie  $\beta$ -agonist gebruikt worden. De patiënten moeten zo snel mogelijk hun arts raadplegen als ze meer inhalaties van de kortwerkende  $\beta$ -agonist nodig hebben dan gewoonlijk.

De behandeling met montelukast mag niet plotseling worden vervangen door inhalatie- of orale corticosteroiden.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat de dosering van orale corticosteroiden verminderd mag worden als montelukast gelijktijdig wordt toegediend.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten op therapie met anti-astmatica, waaronder montelukast, systemische eosinofilie vertonen, soms met klinische tekenen van vasculitis consistent met Churg-Strauss-syndroom, een toestand die vaak behandeld wordt met systemische corticosteroidentherapie. Deze gevallen werden soms geassocieerd met de vermindering of afbouw van orale corticosteroidentherapie. Hoewel de causale relatie tussen leukotriënenreceptorantagonisten niet is vastgelegd, dienen artsen alert te zijn op mogelijke eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van longsymptomen, hartcomplicaties, en/of neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die deze symptomen ontwikkelen, moeten opnieuw geëvalueerd worden en hun behandelingschema's moeten geëvalueerd worden.

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

**Neuropsychiatrische verschijnselen zoals gedragsveranderingen, depressie en suïcidaliteit zijn gemeld in alle leeftijdsgroepen bij gebruik van montelukast (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen ernstig zijn en kunnen 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.**

#### *Aspartaam*

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

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

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan toegediend worden met andere therapieën die routinematig gebruikt worden voor de profylaxe en 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 anticonceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor montelukast is ongeveer 40% kleiner bij patiënten aan wie gelijktijdige fenobarbital werd toegediend. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, 2C8 en 2C9, is voorzichtigheid geboden, vooral bij pediatrie patiënten, als montelukast samen wordt toegediend met inductoren van CYP 3A4, 2C8, en 2C9, zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat montelukast een krachtige inhibitor is van CYP 2C8. Gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractie-onderzoek met montelukast en rosiglitazon (een testsubstraat dat representatief is voor geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP 2C8) wees uit dat montelukast CYP 2C8 *in vivo* niet inhibeert. Daarom wordt niet verwacht dat montelukast het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym worden afgebroken (bv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide) sterk zal veranderen.

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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap of 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 geneesmiddelgerelateerd risico vastgesteld. Beschikbare onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling en inconsistente vergelijkingsgroepen.

Montelukast mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als dit duidelijk essentieel geacht wordt.

##### *Borstvoeding*

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

Montelukast mag alleen worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

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

Montelukast heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, in zeer zeldzame gevallen hebben patiënten slaperigheid of duizeligheid gemeld.

#### 4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinisch onderzoek met patiënten met aanhoudende astma als volgt beoordeeld:

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

Montelukast is onderzocht in een klinische studie onder patiënten met intermitterende astma, als volgt:

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

De volgende aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen werden in klinisch onderzoek vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) gemeld bij patiënten behandeld met montelukast en met een hogere incidentie dan bij patiënten behandeld met placebo:

<b>Lichaamssysteem / klassen</b>	<b>Volwassen en adolescentie patiënten 15 jaar en ouder (twee onderzoeken van 12 weken; n=795)</b>	<b>Pediatrie patiënten 6 tot 14 jaar (één onderzoek van 8 weken; n=201) (twee onderzoeken van 56 weken; n=615)</b>	<b>Pediatrie patiënten 2 tot 5 jaar (één onderzoek van 12 weken; n=461) (één onderzoek van 48 weken; n=278)</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn	hoofdpijn	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	buikpijn		buikpijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			dorst

Bij langdurige behandeling tot 2 jaar in klinisch onderzoek met een beperkt aantal volwassenen en tot 12 maanden met pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar veranderde het veiligheidsprofiel niet.

Daarnaast werden 502 pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar behandeld met montelukast gedurende ten minste 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer, en 534 patiënten gedurende 12 maanden of langer. Bij een langdurige behandeling veranderde het veiligheidsprofiel ook bij deze patiënten niet.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden gemeld in het postmarketinggebruik zijn weergegeven in systeem/orgaanklassen en als specifieke bijwerking in onderstaande tabel. De frequenties zijn geschat op basis van relevante klinische studies.

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie*</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen†	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 irritatie, rusteloosheid, tremor <sup>§</sup> )	Soms
	aandachtsstoornissen, geheugenstoornissen, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	Syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree <sup>‡</sup> , misselijkheid <sup>‡</sup> , braken <sup>‡</sup>	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	huiduitslag <sup>‡</sup>	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 <sup>‡</sup>	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms

\*Frequenties: Gedefinieerd voor elke bijwerking zoals gemeld in de database van klinische studies: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ), 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.

§ Frequenties: 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 om alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

In chronisch onderzoek over astma werd montelukast toegediend in doseringen tot 200 mg/dag aan volwassen patiënten gedurende 22 weken en in kortdurend onderzoek tot 900 mg/dag aan patiënten gedurende ongeveer één week zonder klinisch belangrijke nadelige voorvallen.

Er zijn meldingen van acute overdosering tijdens de postmarketingervaring en klinisch onderzoek met montelukast. Deze omvatten meldingen bij volwassenen en kinderen met een dosis tot 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een 42 maanden oude pediatrie patiënt). De waargenomen klinische en laboratoriumresultaten waren consistent met het veiligheidsprofiel bij volwassenen en pediatrie patiënten. Er waren geen effecten bij de meeste meldingen van overdosering.

#### Symptomen van overdosering

De vaakst optredende nadelige voorvallen waren consistent 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 een overdosis met montelukast.

Het is niet bekend of montelukast dialyseerbaar is door peritoneale of hemodialyse.

#### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: leukotriënenreceptorantagonisten.

**ATC-code:** R03D C03

### Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) zijn krachtige inflammatoire eicosanoïden die afgegeven worden door uiteenlopende cellen, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmatische mediators binden aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT) in de menselijke luchtwegen en veroorzaken luchtwegreacties, inclusief bronchoconstrictie, muceuze uitscheiding, vasculaire permeabiliteit, en eosinofielenrekrutering.

### Farmacodynamische effecten

Montelukast is een oraal actieve verbinding die met hoge affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT<sub>1</sub>-receptor. In klinisch onderzoek inhibeert montelukast de bronchoconstrictie door geïnhaleerd LTD<sub>4</sub> bij doses van slechts 5 mg. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. Het bronchodilaterende effect veroorzaakt door een  $\beta$ -agonist was additief met dat veroorzaakt door montelukast. Behandeling met montelukast inhibeerde zowel de vroege als de late fase van bronchoconstrictie na confrontatie met allergenen. Montelukast verlaagde, vergeleken met placebo, het aantal perifere bloedeosinofielen bij volwassen en pediatrische patiënten. In een afzonderlijk onderzoek verlaagde de behandeling met montelukast significant het aantal eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het speeksel). Bij volwassen en pediatrische patiënten van 2 tot 14 jaar verminderde montelukast, vergeleken met placebo, het aantal eosinofielen in perifeer bloed, terwijl het de klinische astmacontrole verbeterde.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In onderzoek bij volwassenen vertoonde montelukast 10 mg eenmaal per dag, vergeleken met placebo, een significante verbetering voor de ochtend-FEV<sub>1</sub> (10,4% t.o.v. 2,7% verandering t.o.v. baseline), ochtendpiekstroom (PEFR) (24,5 l/min t.o.v. 3,3 l/min verandering t.o.v. baseline), en een significante daling in totaal gebruik van  $\beta$ -agonisten (-26,1% t.o.v. -4,6% verandering t.o.v. baseline). Er was significant meer verbetering in de door de patiënt gemelde astmasymptoomscores overdag en 's nachts dan bij placebo.

Onderzoek bij volwassenen heeft het vermogen van montelukast aangetoond om bij te dragen aan het klinische effect van inhalatiecorticosteroiden (% verandering t.o.v. baseline voor inhalatiebeclomethason plus montelukast t.o.v. beclomethason, voor respectievelijk FEV<sub>1</sub>: 5,43% t.o.v. 1,04%; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -8,70% t.o.v. 2,64%). Vergeleken met geïnhaleerd beclomethason (200 mcg tweemaal daags met een spacer), vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel over de 12 weken van het onderzoek beclomethason gemiddeld meer effect vertoonde (% verandering t.o.v. baseline voor montelukast t.o.v. beclomethason, voor respectievelijk FEV<sub>1</sub>: 7,49% t.o.v. 13,3%; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -28,28% t.o.v. -43,89%). Vergeleken met beclomethason bereikte echter een hoog percentage patiënten behandeld met montelukast vergelijkbare klinische reacties (d.w.z. 50% van de patiënten behandeld met beclomethason bereikte een verbetering in FEV<sub>1</sub> van ongeveer 11% of meer t.o.v. de baseline, terwijl ongeveer 42% van de patiënten behandeld met montelukast dezelfde reactie bereikte).

In een 12 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek bij pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar verbeterde montelukast 4 mg eenmaal per dag de parameters van astmacontrole vergeleken met placebo, ongeacht gelijktijdige controletherapie (inhalatie-/verstoven corticosteroiden of inhalatie-/verstoven natriumchroomglycaat). Zestig procent van de patiënten volgden geen andere controletherapie. Montelukast verbeterde de symptomen overdag (ook hoesten, piepende ademhaling, moeizame ademhaling en beperking in activiteiten) en nachtelijke symptomen



vergeleken met placebo. Montelukast verminderde ook ad hoc gebruik van  $\beta$ -agonisten en noodcorticosteroiden voor exacerbaties van astma vergeleken met placebo. Patiënten op montelukast maakten meer dagen zonder astma mee dan die op placebo. Het effect van de behandeling was merkbaar na de eerste dosis.

In een 12 maanden durend, placebogecontroleerd onderzoek bij pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar met lichte astma en episodische exacerbaties verminderde montelukast 4 mg eenmaal per dag significant ( $p \leq 0,001$ ) het jaarlijkse percentage astma-exacerbatie-episodes (EE) vergeleken met placebo (respectievelijk 1,60 EE t.o.v. 2,34 EE), [EE gedefinieerd als  $\geq 3$  opeenvolgende dagen met symptomen overdag die het gebruik van  $\beta$ -agonisten, of corticosteroiden (oraal of geïnhaled), of ziekenhuisopname voor astma vereisen]. Het percentage vermindering in jaarlijks percentage EE was 31,9%, met een 95% BI van 16,9, 44,1.

In een placebogecontroleerd onderzoek bij pediatrie patiënten van 6 maanden tot 5 jaar met intermitterende astma, maar zonder persisterende astma, werden proefpersonen 12 maanden lang behandeld met montelukast, ofwel met 4 mg eenmaal daags of als een reeks van behandelingskuren van 12 dagen, die werden ingesteld als de intermitterende symptomen begonnen. Er werd geen significant verschil waargenomen tussen patiënten die met 4 mg montelukast of met placebo werden behandeld, wat betreft het aantal astma-episoden die uitliepen op een astma-aanval. Een astma-aanval werd gedefinieerd als een astma-episode waarbij de gezondheidszorg moest worden ingeschakeld, zoals een ongepland bezoek aan de arts, de spoedeisende hulp, of ziekenhuis of een behandeling met orale, intraveneuze of intramusculaire corticosteroiden.

In een 8 weken durend onderzoek bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag vergeleken met placebo, significant de ademhalingsfunctie ( $FEV_1$  8,71% t.o.v. 4,16% verandering t.o.v. baseline; ochtend-PEFR 27,9 l/min t.o.v. 17,8 l/min verandering t.o.v. baseline) en verminderde het ad hoc gebruik van  $\beta$ -agonisten (-11,7% t.o.v. +8,2% verandering t.o.v. baseline).

In een 12 maanden durend onderzoek voor de vergelijking van de werkzaamheid van montelukast met geïnhaled fluticason op de astmacontrole bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar met lichte aanhoudende astma was montelukast niet inferieur aan fluticason om het percentage te verhogen van dagen zonder astmanoodmedicatie (RFDs), het primaire eindpunt. Over de behandelingsperiode van 12 maanden steeg het gemiddelde percentage van dagen zonder astmanoodmedicatie van 61,6 tot 84,0 in de montelukastgroep en van 60,9 tot 86,7 in de fluticasongroep. Het verschil tussen de groepen in de gemiddelde toename van LS in het percentage van astma RFD's was statistisch significant (-2,8 met een 95% BI van -4,7, -0,9), maar viel binnen de vooraf gedefinieerde limiet van klinisch niet-inferieur. Zowel montelukast als fluticason verbeterde de astma-beheersing op secundaire variabelen die tijdens de 12 maanden durende behandelingsperiode werden beoordeeld:

- De  $FEV_1$  nam toe van 1,83 l tot 2,09 l in de montelukastgroep en van 1,85 l tot 2,14 l in de fluticasongroep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde verhoging in de  $FEV_1$  was -0,02 l, met een BI van -0,06; 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. de uitgangswaarde in % voorspelde  $FEV_1$  was 0,6% in de montelukastgroep en 2,7% in de fluticasongroep. Het verschil in LS gemiddelde voor de verandering van de voorspelde  $FEV_1$  t.o.v. de uitgangswaarde was significant: -2,2% met een 95%-BI van -3,6; -0,7.
- Het percentage dagen met  $\beta$ -agonistgebruik daalde 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 gemiddelde voor het percentage dagen met  $\beta$ -agonistgebruik was significant: 2,7 met een 95%-BI van 0,9; 4,5.
- Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergerd astma waarvoor behandeling met orale corticosteroiden, een

ongepand bezoek aan een arts, spoedeisende hulp of een ziekenhuisopname nodig was) was 32,2 in de montelukastgroep en 25,6 in de fluticasongroep; de odds-ratio (95% BI) was significant: 1,38 (1,04; 1,84).

- Het percentage patiënten dat systemische (voornamelijk orale) corticosteroiden gebruikte gedurende de periode was 17,8% in de montelukastgroep en 10,5% in de fluticasongroep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde was significant: 7,3% met een 95% BI van 2,9; 11,7.

Significante reductie van door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie (EIB) werd aangetoond in een 12 weken durende studie bij volwassenen (maximale reductie in FEV<sub>1</sub> 22,33% voor montelukast vs. 32,40% voor placebo; tijd van herstel tot binnen 5% van de uitgangswaarde FEV<sub>1</sub> bedroeg 44,22 min vs. 60,64 min). Dit effect hield aan gedurende de 12 weken durende onderzoeksperiode. De reductie in EIB werd ook aangetoond in een korte-termijn studie bij pediatrische patiënten van 6 t/m 14 jaar oud (maximale reductie in FEV<sub>1</sub> 18,27% vs. 26,11%; tijd van herstel tot binnen 5% van de uitgangswaarde FEV<sub>1</sub> 17,76 min vs. 27,98 min). Dit effect werd in beide onderzoeken aangetoond aan het einde van het eenmaal daags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten die gelijktijdig inhalatie- en/of orale corticosteroiden ontvingen, gaf behandeling met montelukast in vergelijking met placebo een significante verbetering van de astmabeheersing (FEV<sub>1</sub> 8,55% vs. 1,74% verandering t.o.v. de uitgangswaarde en de afname van  $\beta$ -agonistgebruik bedroeg -27,78% vs. 2,09% verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie:*

Montelukast wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Voor de 10 mg filmomhulde tablet wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) 3 uur (T<sub>max</sub>) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64%. De orale biologische beschikbaarheid en C<sub>max</sub> worden niet beïnvloed door een standaard maaltijd. De veiligheid en werkzaamheid werden aangetoond in klinische onderzoeken waarbij de 10 mg filmomhulde tablet werd toegediend ongeacht het tijdstip van voedselinname.

Met de 5 mg kauwtablet werd de C<sub>max</sub> bereikt 2 uur na toediening aan nuchtere volwassenen. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en wordt verminderd tot 63% door een standaard maaltijd.

Met de 4 mg kauwtablet werd de C<sub>max</sub> bereikt 2 uur na toediening aan nuchtere pediatrische patiënten van 2 t/m 5 jaar oud. De gemiddelde C<sub>max</sub> is 66% hoger, terwijl de gemiddelde C<sub>min</sub> lager is dan bij volwassenen die een 10 mg tablet ontvingen.

### *Distributie:*

Montelukast wordt voor meer dan 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Het steady-state verdelingsvolume van montelukast bedraagt gemiddeld 8-11 liter. Uit onderzoek bij ratten met radioactief gelabeld montelukast blijkt dat de bloed-hersenbarrière slechts in geringe mate gepasseerd wordt. Bovendien waren concentraties van radioactief gelabeld materiaal in alle andere weefsels 24 uur na toediening minimaal.

### *Biotransformatie:*

Montelukast wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Onderzoeken met therapeutische doses toonden aan dat plasmaconcentraties van metabolieten van montelukast niet detecteerbaar zijn bij steady-state in 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 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 basis van *in vitro* resultaten met humane levermicrosomen inhiberen de therapeutische plasmaconcentraties van montelukast de cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet. De bijdrage van metabolieten aan het therapeutische effect van montelukast is minimaal.

#### *Eliminatie:*

De plasmaklaring van montelukast is gemiddeld 45 ml/min bij gezonde volwassenen. Na een orale dosis van radioactief gemerkt montelukast werd 86% van de radioactiviteit teruggevonden in de fecesmonsters over 5 dagen en <0,2% werd teruggevonden in de urine. Samen met de schattingen voor de orale biologische beschikbaarheid van montelukast wijst dit erop dat montelukast en de metabolieten bijna uitsluitend via de gal worden uitgescheiden.

#### *Kenmerken bij patiënten:*

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor bejaarden of bij lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er werd geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierfalen. Omdat montelukast en de metabolieten langs de gal worden geëlimineerd, wordt er niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is voor patiënten met nierfalen. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score >9).

Bij hoge doses montelukast (20 en 60 keer de aanbevolen dosis voor volwassenen), werd er een daling waargenomen in de plasmaconcentratie van theofylline. Dit effect werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In diertoxiciteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALAT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen in dieren waren: toegenomen excretie van speeksel, gastro-intestinale symptomen, diarree en ionendisbalans. Dit trad op bij doses die een > 17 maal grotere systemische blootstelling geven 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 fertiliteitsstudie bij vrouwelijke ratten bij een dosis van 200 mg/kg/dag (> 69 maal de klinische systemische blootstelling). In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie waargenomen in vergelijking met dieren uit de controlegroep bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling bij een klinische dosis. Er werden geen afwijkingen vastgesteld bij ratten. Montelukast blijkt bij dieren de placenta te passeren en in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Er was geen sterfte na eenmalige orale toediening van natriummontelukast bij doses tot de hoogst onderzochte dosis van 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m<sup>2</sup> en 30.000 mg/m<sup>2</sup> bij respectievelijk muizen en ratten). Deze dosis 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) (SD 200)  
Microkristallijne cellulose (PH 112)  
Croscarmellose natrium  
Kersensmaak (501027 AP0551)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Aspartaam (E951)  
Magnesiumstearaat

### **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**

Verpakt in OPA-Al-PVC/Al blisterverpakking:  
Verpakkingsgroottes: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 en 200 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**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

RVG 106626

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2011

Datum van laatste verlenging: 31 maart 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.8, 5.1: 16 september 2024