
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Synthon, 4 mg kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén kauwtablet bevat natriummontelukast, overeenkomend met 4 mg montelukast.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 1,2 mg aspartaam (E951) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Roze, capsulevormige, biconvexe tabletten (ongeveer 4 x 12 x 6 mm). De tabletten hebben aan één zijde de inscripties "M9UT" en "4".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast Synthon 4 mg kauwtabletten zijn aangewezen bij de behandeling van astma als combinatietherapie bij patiënten van 2 tot 5 jaar met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van het astma geven.

Montelukast Synthon 4 mg kauwtabletten kunnen ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laaggedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij patiënten van 2 tot 5 jaar met licht persisterend astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroiden nodig waren, en waarvoor aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Montelukast Synthon 4 mg kauwtabletten zijn eveneens aangewezen voor de profylaxe van astma bij patiënten vanaf 2 jaar bij wie de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel mag alleen onder toezicht van een volwassene aan kinderen worden gegeven. Voor kinderen die problemen hebben met het innemen van een kauwtablet, is er granulaat verkrijgbaar.

De aanbevolen dosis voor kinderen van 2 tot 5 jaar is 1 kauwtablet van 4 mg per dag 's avonds.

Wanneer Montelukast wordt ingenomen met voedsel, moet dit gebeuren één uur voor of twee uur na de inname van voedsel. Binnen deze leeftijdsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Algemene aanbevelingen

Montelukast heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Patiënten moeten de instructie krijgen om zowel in perioden waarin het astma onder controle is als in perioden waarin het astma verergerd, Montelukast te blijven innemen.

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

Montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laaggedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij licht persisterend astma

Montelukast wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterend astma. Het gebruik van montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laaggedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor kinderen met licht persisterend astma moet alleen worden overwogen bij patiënten zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroiden nodig waren, en waarvoor aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen vaker dan één keer per week maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen vaker dan twee keer per maand maar minder dan eenmaal per week, met een normale longfunctie tussen de aanvallen. Als de astmacontrole niet bereikt is bij de follow-up (meestal binnen een maand) moet de behoefte aan een aanvullende of andere ontstekingsremmende therapie worden beoordeeld op basis van het stappenplan voor astmatherapie. De astmacontrole bij de patiënten moet periodiek worden beoordeeld.

Montelukast als profylaxe van astma bij patiënten van 2 tot 5 jaar bij wie de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is

Bij patiënten van 2 tot 5 jaar kan door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie de voornaamste manifestatie van persisterend astma zijn waarvoor behandeling met inhalatiecorticosteroïden nodig is. Patiënten moeten na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast worden beoordeeld. Als een adequate reactie uitblijft, moet een aanvullende of andere therapie worden overwogen.

Therapie met Montelukast in relatie tot andere astmabehandelingen.

Als een behandeling met Montelukast gebruikt wordt in een combinatiebehandeling met inhalatiecorticosteroïden, mogen de inhalatiecorticosteroïden niet abrupt door Montelukast worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Voor kinderen van 6 tot 14 jaar zijn Montelukast Synthon 5 mg kauwtabletten beschikbaar.

Voor volwassenen van 15 jaar en ouder zijn Montelukast Synthon 10 mg filmomhulde tabletten beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De tabletten zijn bedoeld om op te kauwen voordat deze worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten het advies krijgen nooit oraal montelukast te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en daarvoor hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Als een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie- β -agonist worden gebruikt. Patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van een kortwerkende β -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Orale of 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 kunnen patiënten die werden behandeld met antiastmamiddelen, waaronder montelukast, systemische eosinofilie ontwikkelen, soms met klinische kenmerken van vasculitis passend bij het syndroom van Churg-Strauss, een aandoening die vaak met systemische corticosteroiden behandeld wordt. Deze gevallen hingen soms samen met de vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een causaal verband met leukotriënenreceptorantagonisten niet vastgesteld is, moeten artsen alert zijn voor het optreden van eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonaire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling geëvalueerd.

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

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 1,2 mg aspartaam per tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Uit in-vitro-onderzoeken blijkt dat montelukast een krachtige remmer is van CYP 2C8. Gegevens uit een klinisch geneesmiddeleninteractieonderzoek met montelukast en rosiglitazon (een modelsubstraat voor geneesmiddelen die primair door CYP 2C8 gemetaboliseerd worden) lieten echter zien dat montelukast geen remming geeft van CYP 2C8 *in vivo*. Daarom zal montelukast naar verwachting geen significante invloed hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bijv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8 en in 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. Er is geen routinematige dosisaanpassing van montelukast 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.

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 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 mensen in de moedermelk worden uitgescheiden.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4.000 volwassen patiënten van 15 jaar en ouder
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1.750 kinderen van 6 tot 14 jaar, en 4 mg kauwtabletten bij 851 kinderen in de leeftijdscategorie van 2 tot 5 jaar

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

- 4 mg granulaat en kauwtabletten bij 1038 kinderen van 6 maanden tot 5 jaar.

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

Lichaamssysteem	Volwassen en adolescenten patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse	Kinderen 6 tot 14 jaar (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-	Kinderen 2 tot 5 jaar (een 12-weekse studie; n=461) (een 48-weekse
-----------------	--	---	--

	studies; n=795)	weekse studies; n=615)	studie; n=278)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn	
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn		buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			dorst

Bij een langdurige behandeling in klinisch onderzoek bij een beperkt aantal patiënten, tot twee jaar bij volwassenen en tot 12 maanden bij kinderen van 6 tot 14 jaar, veranderde het veiligheidsprofiel niet.

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

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in het postmarketinggebruik 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	overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden

Psychische stoornissen	abnormaal dromen waaronder nachtmerries, slapeloosheid, somnambulisme, angst, agitatie waaronder agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor [§])	Soms
	aandachtsstoornis, geheugenverslechtering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemie	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
Maagdarmsstelselaandoeningen	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 ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$). [†] Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Zeer vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook als Zeer vaak gemeld bij patiënten die placebo kregen. [‡] Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als Vaak bij patiënten die placebo kregen. [§] Frequentie categorie: Zelden		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Bij onderzoek naar chronisch astma werd montelukast 22 weken lang toegediend in doseringen tot 200 mg per dag aan volwassen patiënten, en in kortetermijnstudies 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 werden gevallen van acute overdosering gerapporteerd, waaronder meldingen bij volwassenen en kinderen met doses van 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen pasten bij het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen.

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

Behandeling van overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van overdosering met montelukast.

Het is niet bekend of montelukast door peritoneale of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptorantagonist

ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige ontstekings-eicosanoïden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke proostamediators binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT) die bij mensen in de luchtwegen worden aangetroffen en veroorzaken respiratoire effecten, waaronder bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofielen.

Farmacodynamische effecten

Montelukast is een oraal actieve verbinding die zich met een hoge mate van affiniteit en selectiviteit aan de CysLT₁-receptor bindt. In klinische studies veroorzaken doses montelukast vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD₄ opgewekte bronchoconstrictie. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. De door een β -agonist veroorzaakte bronchodilatatie was additief aan die welke geïnduceerd werd door montelukast.

Behandeling met montelukast gaf een remming van de door blootstelling aan antigeen opgewekte bronchoconstrictie, zowel in de vroege als in de late fase. In vergelijking met placebo gaf montelukast bij volwassenen en kinderen een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum). In volwassenen en kinderen van 2 tot 14 jaar verlaagt montelukast, vergeleken met placebo, de eosinofielen in het perifere bloed, met een betere klinische beheersing van de astma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 1-secondewaarde: FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second) (10,4 % vs 2,7 %

verandering t.o.v. de uitgangswaarde), van het ochtend maximaal uitademingsdebiet: PEFR (Peak Expiratory Flow Rate) (24,5 L/min vs 3,3 L/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan β -agonisten (-26,1 % vs -4,6 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

De door de patiënt gemelde dag- en nachtasymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinische effect van inhalatiecorticosteroiden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; gebruik van β -agonisten: -8,70 % vs 2,64 %). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200 μ g tweemaal daags met voorzetskamer) vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclomethason over de gehele 12 weken van het onderzoek genomen een sterker gemiddeld behandelingseffect gaf (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; gebruik van β -agonisten: -28,28 % vs -43,89 %). Toch bereikte, in vergelijking met beclomethason, een hoog percentage met montelukast behandelde patiënten een soortgelijke klinische respons (bijvoorbeeld, 50 % van de met beclomethason behandelde patiënten behaalde een verbetering in FEV₁ van ongeveer 11 % of meer boven de uitgangswaarde terwijl ongeveer 42 % van de met montelukast behandelde patiënten dezelfde respons behaalde).

In een 12 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 tot 5 jaar gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een verbetering van de asmacontroleparameters ongeacht de gelijktijdig gebruikte ontstekingsremmer (corticosteroiden voor inhalatie/verneveling of natriumcromoglycaat voor inhalatie/verneveling). 60 % van de patiënten gebruikte geen andere ontstekingsremmende therapie. Montelukast gaf in vergelijking met placebo een verbetering van de dagsymptomen (waaronder hoest, piepen, moeilijk ademen en beperking van de activiteiten) en nachtelijke symptomen. Montelukast verminderde ook het gebruik 'naar behoefte' van β -agonisten en corticosteroiden bij verergering van het astma in vergelijking met placebo. De patiënten die montelukast kregen, hadden meer dagen zonder astma dan de patiënten behandeld met placebo. Na de eerste dosis trad het behandelingseffect op.

In een 12 maanden durend placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 tot 5 jaar met licht astma en episodische exacerbaties, gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een significante ($p \leq 0,001$) vermindering van de jaarfrequentie van astma-exacerbatie-episodes (EE) (respectievelijk 1,60 EE vs. 2,34 EE) [EE wordt gedefinieerd als ≥ 3 achtereenvolgende dagen met symptomen overdag waarvoor een β -agonist of corticosteroid (oraal of geïnhaleerd) nodig was,

of een ziekenhuisopname wegens astma]. De procentuele vermindering in jaarfrequentie EE was 31,9 % met een 95 % CI van 16,9, 44,1.

In een placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 6 maanden tot 5 jaar die intermitterend astma hadden, maar geen persisterend astma, werd behandeling met montelukast toegediend gedurende een periode van 12 maanden, hetzij als eenmaaldaagse behandeling met 4 mg of een serie van 12-daagse kuren die elk begonnen werden als er een periode met intermitterende symptomen begon. Er werd geen significant verschil waargenomen tussen patiënten die werden behandeld met montelukast 4 mg of placebo in het aantal astma-episodes die uitmondten in een astma-aanval, gedefinieerd als een astma-episode die gebruik van zorgfaciliteiten nodig maakte zoals niet-gepland bezoek aan een arts, eerste hulp of ziekenhuis; of behandeling met een oraal, intraveneus, of intramusculair corticosteroid

In een onderzoek van 8 weken bij kinderen van 6 tot 14 jaar, verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, de ademhalingsfunctie significant (FEV_1 : 8,71 % vs 4,16 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde; ochtend-PEFR 27,9 L/ min vs 17,8 L/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde) en verminderde het gebruik 'naar behoefte' van β -agonisten (-11,7 % vs +8,2 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 maanden durend onderzoek waarin de werkzaamheid van montelukast op de astmacontrole werd vergeleken met fluticason via inhalatie bij kinderen van 6 tot 14 jaar met licht persisterend astma, was montelukast niet inferieur aan fluticason wat de verhoging van het percentage astma-rescue-vrije dagen (RFDs), het primaire eindpunt, betreft. Over de 12 maanden durende behandelingsperiode nam het percentage astma-RFDs in de montelukast groep gemiddeld toe van 61,6 tot 84,0 en in de fluticasongroep van 60,9 tot 86,7. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde verhoging 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. Zowel montelukast als fluticason verbeterde ook de astmacontrole op secundaire variabelen die gedurende de behandelingsperiode van 12 maanden werden beoordeeld:

FEV_1 nam in de montelukast groep toe van 1,83 L naar 2,09 L en in de fluticasongroep van 1,85 L naar 2,14 L. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde verhoging van de FEV_1 was -0,02 L met een 95 % CI van -0,06, 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. baseline in % voorspelde FEV_1 was in de montelukast groep 0,6 % en in de met fluticason behandelde groep 2,7 %. Het verschil in LS-gemiddelden voor verandering t.o.v. baseline in % voorspelde FEV_1 was significant: -2,2 % met een 95 % CI van -3,6, -0,7.

Het percentage dagen met β -agonistgebruik nam in de montelukast groep af van 38,0 naar 15,4 en in de fluticasongroep van 38,5 naar 12,8. Het verschil tussen

de groepen in LS-gemiddelden voor percentage dagen met β -agonistgebruik was significant: 2,7 met een 95 % CI van 0,9, 4,5.

Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergerd astma waarvoor behandeling met orale steroïden, een niet gepland bezoek aan de arts, spoedeisende hulp of ziekenhuisopname nodig was) was in de montelukast groep 32,2 en in de fluticasongroep 25,6; het relatief risico (95 % CI) was significant en gelijk aan 1,38 (1,04, 1,84).

Het percentage patiënten met gebruik van systemische (voornamelijk orale) corticosteroïden in de studieperiode was in de montelukast groep 17,8 % en in de fluticasongroep 10,5 %. 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 werd een significante vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie aangetoond (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 studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een kortetermijnstudie bij kinderen van 6 tot 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.). Het 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 (FEV₁: 8,55 % vs -1,74 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van β -agonisten van -27,78 % vs 2,09 % t.o.v. de uitgangswaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt montelukast snel geabsorbeerd. Voor de filmomhulde 10 mg- tabletten 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 werden in klinisch onderzoek aangetoond, waarbij de filmomhulde 10mg-tablet ongeacht het tijdstip van voedselinname werd toegediend.

Voor de 5 mg kauwtablet 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.

Na toediening van de 4 mg kauwtablet bij nuchtere kinderen van 2 tot 5 jaar wordt de C_{max} twee uur later bereikt. Bij volwassenen die een 10mg-tablet krijgen, is de gemiddelde C_{max} 66 % hoger terwijl de gemiddelde C_{min} lager is.

Distributie

Montelukast wordt voor meer dan 99 % aan de plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume van montelukast in steady-state is gemiddeld 8-11 liter. Uit onderzoek bij ratten met radioactief gemerkt montelukast blijkt dat de bloedsheerbarrière in geringe mate wordt gepasseerd. Daarnaast waren de concentraties radioactief gemerkte stof 24 uur na toediening in alle andere weefsels minimaal.

Biotransformatie

Montelukast wordt in hoge mate gemetaboliseerd. In studies met therapeutische doses waren de plasmaconcentraties van de metabolieten van montelukast bij volwassenen en kinderen in steady-state niet meetbaar.

Cytochroom P450 2C8 is het belangrijkste enzym betrokken bij het metabolisme van montelukast. Daarnaast kunnen CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage leveren 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 therapeutische 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 daarin en < 0,2 % 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 zijn 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 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 ALT, 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/m² en 30.000 mg/m² bij muizen respectievelijk ratten). Deze dosis komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij een volwassen persoon (op basis van een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

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

Montelukast was niet mutageen in *in vitro*- of *in vivo*- testen en niet tumorverwekkend in knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Mannitol (E421)
Natriumcroscarmellose
Laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose
Kersensmaakstof
Aspartaam (E 951)
Rood ijzeroxide (E 172)
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten in OPA/Al/PVC/Al blisterverpakking en doos.

Blisterverpakkingen van 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Synthon BV

Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

RVG 108679

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2010

Datum van laatste hernieuwing: 31 maart 2013

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1 en
de opmaak: 30 december 2020