

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Indoco 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof (fen) met bekend effect: Lactosemonohydraat 89,3 mg per tablet.

Natrium 1,5163 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Beige gekleurde, afgeronde vierkante, filmomhulde, biconvexe tabletten, aan beide kanten glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast Indoco is geïndiceerd voor de behandeling van astma, als combinatiebehandeling voor patiënten van 15 jaar en ouder met licht tot matig persisterende astma, bij wie de astma onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden én bij wie kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van de astma geven. Bij deze astmapatiënten bij wie montelukast voor astma geïndiceerd is, kan montelukast ook de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis verlichten.

Montelukast Indoco is ook geïndiceerd voor de profylaxe van astma bij patiënten bij wie de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

Montelukast Indoco is geïndiceerd bij volwassenen en jongeren van 15 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 15 jaar en ouder met astma, of met astma en gelijktijdig bestaande seizoensgebonden allergische rhinitis, is dagelijks één tablet van 10 mg, 's avonds in te nemen.

Algemene aanbevelingen

Montelukast Indoco heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Montelukast Indoco tabletten kunnen worden ingenomen met en zonder voedsel. Patiënten moeten de instructie krijgen om montelukast te blijven innemen, zowel in de perioden waarin de astma onder controle is als in perioden waarin de astma verergert.

Dit product mag niet tegelijkertijd worden gebruikt met andere geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof, montelukast, bevatten, .

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

Behandeling met montelukast in relatie tot andere behandelingen voor astma

Montelukast Indoco kan aan het bestaande behandelingsschema van de patiënt worden toegevoegd.

Inhalatiecorticosteroiden

Behandeling met montelukast kan worden toegevoegd aan de bestaande behandeling van patiënten bij wie inhalatiecorticosteroiden met kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, geen afdoende klinische controle geven. Inhalatiecorticosteroiden mogen niet abrupt door montelukast worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Geef Montelukast Indoco 10 mg filmomhulde tabletten niet aan kinderen jonger dan 15 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Indoco 10 mg filmomhulde tabletten bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn alternatieve montelukast producten beschikbaar in andere sterkten die wel geschikt zijn voor kinderen en jongeren onder de 15 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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 om 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 kortwerkende β -agonisten dan gewoonlijk nodig hebben.

Orale of inhalatiecorticosteroiden mogen niet worden vervangen door montelukast.

Er zijn geen gegevens 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. Deze gevallen hingen, soms samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een causaal verband met leukotrieenreceptorantagonisme niet vastgesteld is, moeten artsen alert zijn op eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonale symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie, die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling moeten worden geëvalueerd.

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

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

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, -algehelelactasedeficiëntie of glucose- galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast Indoco mag routinematig gebruikt worden met andere behandelingen voor de profylaxe en chronische behandeling van astma. Bij geneesmiddelinteractiestudies had de aanbevolen klinische dosis montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

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

Uit *in vitro* onderzoek blijkt dat montelukast een krachtige remmer is van CYP 2C8. Gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek 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 1C8 *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 van CYP 2C8 is en in mindere mate van 2C9 en 3A4. Gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en gemfibrozil (een remmer van CYP 2C8 en 2C9) lieten zien dat gemfibrozil de systematische blootstelling van montelukast met 4.4 keer verhoogde. Er is geen routinematige aanpassing van de dosering van montelukast vereist bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil of andere krachtige

remmers van CYP 2C8. De arts moet zich echter bewust zijn van de mogelijkheden voor een toename van de bijwerkingen.

Op basis van *in vitro* gegevens worden klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties met minder krachtige remmers van CYP 2C8 (bijv. trimethoprim) niet verwacht. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een krachtige remmer van CYP 3A4, resulteerde in een niet significante toename van de systemische blootstelling van 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 strikt 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 Indoco alleen gebruiken als dit strikt noodzakelijk wordt geacht.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies als volgt beoordeeld:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente astmatische patiënten van 15 jaar en ouder
- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 400 volwassen en adolescente astmatische patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis van 15 jaar en ouder.
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 pediatrie astmapatiënten van 6 tot 14 jaar.

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

Lichaamssysteemklasse	Volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Pediatrie patiënten 6 tot 14 jaar oud (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-weekse studies; n=615)

Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Hoofdpijn
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Buikpijn	

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

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die gemeld zijn na het op de markt brengen van dit geneesmiddel worden genoemd, per systeem/orgaanklasse en specifieke bijwerkingen, in onderstaande tabel. Frequentie Categorieën werden geschat op basis van relevante klinische studies.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweg infectie [†]	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Toegenomen neiging tot bloeden	Zelden
	Trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Abnormaal dromen (waaronder nachtmerries), insomnia, somnambulisme, angst, opgewondenheid (waaronder agressief of vijandig gedrag), depressie, psychomotorische hyperactiviteit (inclusief prikkelbaarheid, rusteloosheid, trillen [§])	Soms
	Aandacht stoornis, geheugenstoornis, tic	Zelden
	Hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten en gedrag (suïcidaal), dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypoesthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	Palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis	Soms
	Churg-Strauss Syndroom (CSS) (zie rubriek 4.4), Pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree [‡] , misselijkheid [‡] , braken [‡]	Vaak
	Droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALAT, ASAT)	Vaak
	Hepatitis (inclusief cholestatische, hepatocellulaire en gemengde patronen van 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	Pyrexie [‡]	Vaak
	Asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
*Frequentie Categorie: 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 voorkomend bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als zeer vaak bij de patiënten die de placebo ontvingen.		
[‡] Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als vaak voorkomend bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als vaak bij patiënten die de placebo ontvingen.		
[§] Frequentie categorie: zelden		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

. Bij onderzoek naar chronische astma is montelukast zonder klinisch belangrijke bijwerkingen 22 weken lang aan volwassenpatiënten toegediend in doseringen tot 200 mg/dag, en in korte termijn studies gedurende ongeveer een week in doseringen tot 900 mg/dag.

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 pediatrie patiënten. Bij het merendeel van de gevallen van overdosering zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

Symptomen van overdosering

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

Behandeling van overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen luchtwegaandoeningen, Leukotriënenreceptor-antagonisten, ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) zijn krachtige ontstekings-eicosanoiden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astma-mediators binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT). De CysLT type 1 (CysLT₁)-receptor wordt bij mensen aangetroffen in de luchtwegen (waaronder gladde spiercellen en macrofagen in de luchtwegen) en andere pro-inflammatoire cellen (waaronder eosinofielen en bepaalde myeloïde stamcellen). CysLTs zijn in verband gebracht met de pathofysiologie van astma en allergische rhinitis. Bij astma zijn de door leukotriënen gemedieerde effecten onder andere bronchoconstrictie, slijmsecretie, vasculaire permeabiliteit en mobilisering van eosinofielen. Bij allergische rhinitis worden na blootstelling aan allergenen CysLTs tijdens zowel vroege als late fasereacties uit de nasale mucosa afgegeven en veroorzaken daarbij symptomen van allergische rhinitis. Intranasale blootstelling aan CysLTs blijkt de luchtwegweerstand in de neus en symptomen van neusverstopping te verhogen.

Farmacodynamische effecten

Montelukast is een oraal actieve verbinding die zich met een hoge mate van affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT₁-receptor. In klinische studies remt montelukast, in doses van 5 mg, bronchoconstrictie die door ingeademde LTD_4 wordt opgewekt. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen 2 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 pediatrische patiënten een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum) en in perifere bloed, met een betere klinische beheersing van de astma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal daags, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 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 patiënten gemelde dag- en nacht-astmasymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinisch effect van inhalatiecorticosteroïden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, FEV₁: 5,43% vs. 1,04% en gebruik van β -agonisten: -8,70% vs. 2,64% respectievelijk). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200 μ g 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 β -agonisten: -28,28% vs. -43,89%). Toch bereikte in vergelijking met beclomethason een hoog percentage met montelukast behandelde patiënten een soortgelijke klinische respons (bijv. 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 klinisch onderzoek is montelukast beoordeeld voor de symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis bij volwassen en adolescente astmapatiënten van 15 jaar en ouder met gelijktijdig bestaande seizoensgebonden allergische rhinitis. In dit onderzoek gaven de montelukast 10 mg tabletten eenmaal daags toegediend, in vergelijking met placebo, een statistisch significante verbetering van de 'Daily Rhinitis Symptoms score'. De 'Daily Rhinitis Symptoms score' is het gemiddelde van de 'Daytime Nasal Symptoms score' (gemiddelde van neusverstopping, rinorroe, niezen, jeuk aan de neus) en de 'Nighttime Symptoms score' (gemiddelde van neusverstopping bij ontwaken, moeite met in slaap vallen en nachtelijk ontwaken). De algehele beoordeling van de allergische rhinitis door patiënten en artsen was in vergelijking met placebo significant verbeterd. De beoordeling van de werkzaamheid bij astma was in dit onderzoek geen primaire doelstelling.

In een onderzoek van 8 weken bij kinderen van 6 t/m 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal daags, de ademhalingsfunctie significant in vergelijking met placebo (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 gebruik 'naar behoefte' van β -agonisten (-11,7% vs. +8,2% verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

Significante vermindering van door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd aangetoond in een 12 weken durende studie (maximaal verlies van 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 hield aan gedurende de studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een korte studie bij pediatrie patiënten (maximaal verlies aan FEV₁: 18,27% vs. 26,11% bij placebo; 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 studies aangetoond aan het eind 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

Montelukast wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Voor de 10 mg filmomhulde 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 beïnvloed door een standaardmaaltijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn in klinisch onderzoek aangetoond, waarbij de 10 mg filmomhulde tablet werd toegediend ongeacht het tijdstip van voedselinname.

Voor de 5 mg kauwtabletten wordt de C_{max} binnen twee uur na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en vermindert tot 63% bij een standaardmaaltijd.

Distributie

Montelukast wordt voor meer dan 99% aan plasmaproteïnen gebonden. Het steady-state distributievolume van montelukast 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 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 dat betrokken is bij het metabolisme van montelukast. Daarnaast leveren CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage, hoewel er van itraconazol, een CYP 3A4 remmer, werd aangetoond dat deze de farmacokinetische variabelen van montelukast bij gezonde proefpersonen die 10 mg montelukast dagelijks ontvangen, niet veranderen. Op grond van gegevens uit *in vitro* onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties van montelukast de cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, of 2D6 niet remmen. Het aandeel van de metabolieten in het therapeutisch effect van montelukast is minimaal.

Eliminatie

Bij gezonde volwassenen is de plasmaklaring van montelukast gemiddeld 45 ml/min. Na een orale dosis radioactief gemerkt montelukast werd na 5 dagen verzameling van de feces 86% van de radioactiviteit teruggevonden en <0,2% werd teruggevonden in de urine. In combinatie met de geschatte orale biologische beschikbaarheid van montelukast blijkt hieruit dat montelukast en zijn metabolieten bijna geheel via de gal worden uitgescheiden.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Voor ouderen of patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat montelukast en de metabolieten via de gal worden uitgescheiden, is de verwachting 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 waargenomen van 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 dierentoxiteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen waargenomen in ALAT, glucose, fosfor en triglyceriden, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen bij 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 fertiliteitstudie bij vrouwelijke ratten bij een dosis van 200 mg/kg/dag (>69 maal de klinische systematische blootstelling). In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige botvorming 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 trad geen sterfte op 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 en ratten, respectievelijk). Deze dosis komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen 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 tumor verwekkend bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Cellulose, microkristallijn (E460)

Lactosemonohydraat

Hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd (E463)

Croscarmellose natrium (E468)

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Hypromellose, type 2910 (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Titaandioxide (E171)

Carnaubawas (E903)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

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.

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 en 200 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 lokale voorschriften.

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

INDOCO REMEDIES CZECH s.r.o.

Třtinová 260/1,

Čakovice, 196 00
Praha 9.

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

RVG 114542

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 2015

10. DATUM HERZIEN VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 4.4: 15 januari 2025