

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Montelukast Teva 4 mg granulaat

Voor kinderen van 6 maanden tot 5 jaar

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

Elk zakje granulaat bevat natriummontelukast, wat overeenstemt met 4 mg montelukast. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Granulaat.

Wit tot gebroken wit granulaat.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Montelukast Teva granulaat is aangewezen voor de behandeling van astma, als add-on-therapie bij patiënten van 6 maanden tot 5 jaar met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende  $\beta$ -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van astma geven.

Montelukast Teva granulaat kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij kinderen van 2 tot 5 jaar met licht persisterend astma die geen recente antecedenten van ernstige astma-aanvallen hebben waarvoor orale corticosteroiden vereist waren, en die niet in staat bleken te zijn om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Montelukast Teva granulaat is ook aangewezen voor de profylaxis van astma bij kinderen vanaf 2 jaar en ouder wanneer de belangrijkste component inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie is.

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

##### Dosering

Dit geneesmiddel moet toegediend worden aan kinderen onder het toezicht van een volwassene. De aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten van 6 maanden tot 5 jaar bedraagt één zakje van 4 mg granulaat per dag, 's avonds in te nemen. Er is geen dosis aanpassing vereist in deze leeftijdsgroep. De werkzaamheidsgegevens afkomstig van klinische studies bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot 2 jaar met persisterend astma zijn beperkt. De respons van de patiënten op de behandeling met montelukast moet na 2 tot 4 weken geëvalueerd worden. Als een onvoldoende respons wordt waargenomen, moet de behandeling worden gestaakt. De Montelukast 4 mg granulaat formulering is niet aanbevolen bij kinderen onder de 6 maanden.

*Algemene aanbevelingen:*

Het therapeutisch effect van montelukast op de parameters van astmacontrole manifesteert zich binnen een dag. Men moet de patiënten adviseren om Montelukast Teva granulaat te blijven innemen, zelfs als hun astma onder controle is, alsook tijdens perioden waarin de astma verergert.

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie, of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De dosering is dezelfde voor mannelijke en vrouwelijke patiënten.

*Montelukast Teva granulaat als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor licht persisterend astma:*

Montelukast is niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterend astma. Het gebruik van montelukast als een alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij kinderen van 2 tot 5 jaar met licht persisterend astma mag alleen overwogen worden voor patiënten die geen recente antecedenten van ernstige astma-aanvallen hebben waarvoor orale corticosteroiden vereist waren en die niet in staat bleken te zijn om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen meer dan eenmaal per week maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen meer dan tweemaal per maand maar minder dan eenmaal per week, een normale longfunctie tussen de episoden. Als er geen bevredigende astmacontrole bereikt is bij de follow-up (gewoonlijk binnen een maand) moet de noodzaak van een bijkomende of andere anti-inflammatoire behandeling, gebaseerd op het stapsgewijze systeem voor de behandeling van astma, geëvalueerd worden. De patiënten moeten regelmatig geëvalueerd worden voor hun astmacontrole.

*Montelukast Teva granulaat als profylaxis van astma bij patiënten van 2 tot 5 jaar waarbij de belangrijkste component inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie is.*

Bij patiënten van 2 tot 5 jaar kan inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie de belangrijkste manifestatie van persisterend astma zijn die een behandeling met inhalatiecorticosteroiden vereist. De patiënten moeten geëvalueerd worden na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast. Als er geen bevredigende respons bereikt is, moet er een bijkomende of een andere behandeling overwogen worden.

*Behandeling met Montelukast Teva granulaat in relatie tot andere behandelingen voor astma.*

Als de behandeling met Montelukast Teva granulaat wordt gebruikt als add-on-therapie voor inhalatiecorticosteroiden, mogen de inhalatiecorticosteroiden niet plots vervangen worden door Montelukast Teva granulaat (zie rubriek 4.4).

*Pediatrische patiënten*

Geef geen Montelukast Teva granulaat aan kinderen jonger dan 6 maanden. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Teva granulaat bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Montelukast Teva granulaat kan worden toegediend hetzij direct via de mond, of worden gemengd met een lepel zacht voedsel dat koud of op kamertemperatuur is (bijvoorbeeld appelmoes, ijs, wortelen en rijst). Het zakje mag pas direct voor gebruik worden geopend. Na opening van het zakje moet de volledige dosis Montelukast Teva granulaat onmiddellijk (binnen de 15 minuten) worden toegediend. Indien het gemengd is met voedsel, mag Montelukast Teva granulaat niet bewaard worden voor later

gebruik. Montelukast Teva granulaat is niet bestemd voor oplossing in vloeistof voor toediening. Maar vloeistoffen mogen wel gedronken worden na de toediening. Montelukast Teva granulaat kan toegediend worden onafhankelijk van het moment van voedselinname.

Andere beschikbare sterkten/farmaceutische vormen:

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

5 mg kauwtabletten zijn beschikbaar voor kinderen van 6 tot 14 jaar.

4 mg kauwtabletten zijn beschikbaar als alternatieve formulering voor kinderen van 2 tot 5 jaar.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De diagnose van persisterend astma bij zeer jonge kinderen (6 maanden – 2 jaar) moet gesteld worden door een pediater of een pneumoloog.

De patiënten moeten gewaarschuwd worden dat ze nooit orale tabletten van montelukast mogen gebruiken om acute astma-aanvallen te behandelen en dat ze voor deze aanvallen hun gebruikelijke hulpmedicatie bij de hand moeten houden. Als er een acute astma-aanval optreedt, moet de inhalatie van een kortwerkende  $\beta$ -agonist toegepast worden. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen als ze meer inhalaties van een kortwerkende  $\beta$ -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Inhalatie- of orale corticosteroiden mogen niet plots vervangen worden door montelukast.

Er bestaan geen gegevens die aantonen dat orale corticosteroiden kunnen verminderd worden als montelukast gelijktijdig wordt toegediend.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die middelen tegen astma krijgen, waaronder montelukast, een systemische eosinofilie ontwikkelen; deze kan zich soms manifesteren door klinische tekens van vasculitis die overeenstemmen met het Churg-Strauss syndroom, een aandoening die vaak behandeld wordt met systemische corticosteroiden. Deze gevallen waren soms geassocieerd met een verlaging of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een causaal verband met leukotriënenreceptorantagonisme niet werd vastgesteld, moeten artsen alert zijn voor het optreden van eosinofilie, vasculitische huiduitslag, verergering van respiratoire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die deze symptomen ontwikkelen, moeten opnieuw onderzocht worden en hun behandelingsschema's moeten geëvalueerd worden.

Bij behandeling met montelukast moeten patiënten met acetylsalicylzuurgevoelige astma het gebruik van acetylsalicylzuur 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 Teva granulaat zorgvuldig evalueren als dergelijke voorvallen optreden.

## Hulpstof(fen)

### *Natrium*

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties**

Montelukast mag toegediend worden samen met andere behandelingen die systematisch gebruikt worden bij de profylaxis en de 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 contraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

De AUC-curve (area under the plasma concentration curve) voor montelukast was met ongeveer 40% afgenomen bij personen die gelijktijdig fenobarbital kregen. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, 2C8 en 2C9, moet voorzorg in acht worden genomen, in het bijzonder bij kinderen, indien montelukast wordt toegediend samen met CYP 3A4-, 2C8- en 2C9-inductoren, zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

*In vitro*-studies toonden aan dat montelukast een krachtige CYP 2C8-inhibitor is. Maar gegevens uit een klinische geneesmiddeleninteractiestudie met montelukast en rosiglitazon (een modelsubstraat dat representatief is voor geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP 2C8) toonde aan dat montelukast CYP 2C8 *in vivo* niet remt. Bijgevolg verwacht men niet dat montelukast het metabolisme van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door dit enzym (bijv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide) in significante mate zal beïnvloeden.

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8, en in minder significante mate, voor 2C9, en 3A4. In een klinische geneesmiddeleninteractiestudie met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9) verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast met 4,4-maal. Er is geen routinematige dosisaanpassing van montelukast vereist bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil of andere krachtige remmers van CYP 2C8, maar de arts moet zich bewust zijn van de mogelijkheid van een toename van de bijwerkingen.

Op basis van *in vitro*-gegevens worden klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties met minder krachtige remmers van CYP 2C8 (bijv. trimethoprim) niet verwacht. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een krachtige remmer van CYP 3A4, resulteerde niet in een significante toename van de systemische blootstelling aan montelukast.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Dierstudies wijzen niet op schadelijke effecten met betrekking tot effecten op de zwangerschap of de 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 geneesmiddel gerelateerd 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 absoluut noodzakelijk wordt geacht.

#### Borstvoeding

Onderzoek bij ratten toonde aan dat montelukast wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Montelukast Teva granulaat mag alleen gebruikt worden bij moeders die borstvoeding geven als dit absoluut 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 werd bij patiënten met persisterend astma in de klinische studies als volgt geëvalueerd:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder.
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar.
- 4 mg kauwtabletten bij 851 pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar, en
- 4 mg granulaat bij 175 pediatrie patiënten van 6 maanden tot 2 jaar.

Montelukast werd in een klinische studie bij patiënten met intermitterend astma als volgt geëvalueerd:

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

De volgende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen in klinische studies werden vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) gerapporteerd bij astmapatiënten die behandeld werden met montelukast en in een hogere incidentie dan bij de patiënten die behandeld werden met placebo.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder (twee studies van 12 weken; n=795)</b>	<b>Pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar (een studie van 8 weken; n=201) (twee studies van 56 weken; n=615)</b>	<b>Pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar (een studie van 12 weken; n=461) (een studie van 48 weken; n=278)</b>	<b>Pediatrie patiënten van 6 maanden tot maximaal 2 jaar (een studie van 6 weken; n=175)</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn	hoofdpijn		hyperkinesie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				astma
<b>Maagdarmstelsel</b>	buikpijn		buikpijn	diarree

<b>aandoeningen</b>				
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				eczemateuze dermatitis, huiduitslag
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			dorst	

Bij een langdurige behandeling van astma in klinische studies met een beperkt aantal patiënten gedurende maximaal 2 jaar bij volwassenen en maximaal 12 maanden bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar was het veiligheidsprofiel niet veranderd.

Cumulatief werden 502 pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar behandeld met montelukast gedurende minstens 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer, en 534 patiënten gedurende 12 maanden of langer. Bij een langdurige behandeling was het veiligheidsprofiel evenmin veranderd bij deze patiënten. Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot 2 jaar was niet veranderd bij een behandeling gedurende maximaal 3 maanden.

#### Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in het post-marketing gebruik zijn weergegeven in systeem/orgaanklasse en als specifieke bijwerking in onderstaande tabel. De frequenties zijn geschat op basis van relevante klinische studies.

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie*</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	infectie van de bovenste luchtwegen <sup>†</sup>	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	toegenomen bloedingsneiging	Zelden
	thrombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	hepatische eosinofieleninfiltratie	Zeer zelden
Psychische stoornissen	abnormale dromen waaronder nachtmerries, slapeloosheid, somnambulisme, angst, agitatie waaronder agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor <sup>§</sup> )	Soms
	aandachtsstoornis, geheugenvermindering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, zelfmoordgedachten en	Zeer zelden

	zelfmoordgedragingen (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, convulsies	Soms
Hartaandoeningen	palpataties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	Churg-Strauss Syndroom (CSS) (zie rubriek 4.4), pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree <sup>‡</sup> , misselijkheid <sup>‡</sup> , braken <sup>‡</sup>	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	gestegen spiegels van serum transaminasen (ALT, AST)	Vaak
	hepatitis (inclusief cholestatisch, hepatocellulair, en gemengd patroon van leverschade)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag <sup>†</sup>	Vaak
	blauwe plekken, urticaria, jeuk	Soms
	angio-oedeem	Zelden
	erythema nodosum, erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artralgie, myalgie waaronder spierkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	bedplassen bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie <sup>‡</sup>	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
<p><i>*Frequentie categorie: Gedefinieerd voor elke bijwerking term volgens de incidentie die gerapporteerd werd in de database van klinische studies:  Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>), Vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>), Soms (<math>\geq 1/1000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>), Zelden (<math>\geq 1/10.000</math> tot <math>&lt; 1/1000</math>), Zeer zelden (<math>&lt; 1/10.000</math>).</i></p> <p><i>†Deze bijwerking, gerapporteerd als Zeer vaak bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook gerapporteerd als Zeer vaak bij de patiënten die placebo kregen in klinische studies.</i></p> <p><i>‡ Deze bijwerking, gerapporteerd als Vaak bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook gerapporteerd als Vaak bij de patiënten die placebo kregen in klinische studies.</i></p> <p><i>§ Frequentie categorie: Zelden</i></p>		

#### 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## 4.9 Overdosering

In studies bij chronisch astma werd montelukast toegediend in dosissen tot 200 mg/dag aan volwassen patiënten gedurende 22 weken en in kortetermijnstudies in dosissen tot 900 mg/dag aan patiënten gedurende ongeveer 1 week, zonder klinisch belangrijke bijwerkingen.

Er waren rapporten van acute overdosis in de post-marketing ervaring en de klinische studies met montelukast. Ze omvatten rapporten bij volwassenen en kinderen met een dosis van wel 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De klinische en laboratoriumbevindingen die waargenomen werden, stemden overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassen en pediatrische patiënten. Er waren geen bijwerkingen in de meeste rapporten van overdosis.

### Symptomen van overdosering

De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren in overeenstemming met 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 dialyse of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptorantagonist, ATC-code: R03D C03

### Werkingsmechanisme

De cysteinylleukotriënen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) zijn krachtige inflammatoire eicosanoïden die vrijgesteld worden uit verschillende cellen waaronder mastcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmatische mediators binden zich aan de cysteinylleukotriënen (CysLT) receptoren in de luchtwegen bij de mens en veroorzaken effecten in de luchtwegen waaronder bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en rekrutering van eosinofielen.

### Farmacodynamische effecten

Montelukast is een orale actieve stof die zich met hoge affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT<sub>1</sub> receptor. In klinische studies remt montelukast de bronchoconstrictie te wijten aan geïnhaled LTD<sub>4</sub> in dosissen vanaf 5 mg. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen de 2 uur na orale toediening. Het bronchodilaterend effect veroorzaakt door een  $\beta$ -agonist was additief aan dit veroorzaakt door montelukast. De behandeling met montelukast remde zowel de vroege als de late fase bronchoconstrictie te wijten aan antigeen provocatie. Montelukast verminderde de eosinofielen in het perifere bloed bij volwassen en pediatrische patiënten, in vergelijking met placebo. In een aparte studie verminderde de behandeling met montelukast significant de eosinofielen in de luchtwegen (zoals gemeten in het sputum). Bij volwassen en pediatrische patiënten van 2 tot 14 jaar verminderde montelukast, in vergelijking met placebo, het aantal eosinofielen in het perifere bloed, terwijl de klinische controle van de astma verbeterde.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In studies bij volwassenen toonde montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, significante verbeteringen van de maximale een-secondewaarde 's morgens (FEV1 : 10,4% vs 2,7% verandering ten opzichte van de beginwaarde), het maximale uitademingsdebiet 's morgens (AM PEFR (peak expiratory flow rate): 24,5 L/min vs 3,3 L/min verandering ten opzichte van de beginwaarde), en een significante vermindering van het totaal verbruik van  $\beta$ -agonisten (-26,1% vs 4,6% verandering ten opzichte van de beginwaarde). De verbetering van de dag en nacht symptoomscores voor astma gerapporteerd door de patiënt was significant beter dan met placebo.

Studies bij volwassenen toonden het vermogen van montelukast om het klinisch effect van inhalatiecorticosteroiden te versterken (% verandering ten opzichte van de beginwaarde voor inhalatie beclomethason plus montelukast vs beclomethason, respectievelijk voor FEV1 : 5,43% vs 1,04%; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -8,70% vs 2,64%). In vergelijking met inhalatie beclomethason (200  $\mu$ g tweemaal per dag met voorzetkamer), toonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclomethason over de ganse studie van 12 weken een groter gemiddeld therapeutisch effect toonde (% verandering ten opzichte van de beginwaarde voor montelukast vs beclomethason, respectievelijk voor FEV1 : 7,49% vs 13,3%; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -28,28% vs -43,89%). Maar in vergelijking met beclomethason, behaalde een hoog percentage patiënten behandeld met montelukast een vergelijkbare klinische respons (bijv. 50% van de patiënten behandeld met beclomethason behaalde een verbetering in FEV1 van ongeveer 11% of meer ten opzichte van de beginwaarde, terwijl ongeveer 42% van de patiënten behandeld met montelukast dezelfde respons behaalde).

#### Pediatrie patiënten

In een studie gedurende 8 weken bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal dag, in vergelijking met placebo, significant de longfunctie (FEV1 8,71% vs 4,16% verandering ten opzichte van de beginwaarde; AM PEFR 27,9 L/min vs 17,8L/min verandering ten opzichte van de beginwaarde) en het verminderde het gebruik van  $\beta$ -agonisten "volgens behoefte" (-11,7% vs +8,2% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

In een studie gedurende 12 maanden waarin de werkzaamheid van montelukast werd vergeleken met inhalatie fluticason op het vlak van de astmacontrole bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar met licht persistent astma, was montelukast non-inferieur ten opzichte van fluticason om het percentage van astma-rescue-vrije dagen (RFDs: rescue-free days), het primair eindpunt, te verhogen. Als het gemiddelde werd berekend over de behandelingsperiode van 12 maanden, was het percentage astma RFDs gestegen van 61,6 tot 84,0 in de montelukast groep en van 60,9 tot 86,7 in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde stijging van het percentage astma RFDs was statistisch significant (-2,8 met een 95% CI van -4,7; -0,9) maar binnen de grens die vooraf gedefinieerd was als klinisch niet inferieur. Zowel montelukast als fluticason verbeterde ook de astmacontrole op de secundaire variabelen die geëvalueerd werden over de behandelingsperiode van 12 maanden:

- FEV1 was gestegen van 1,83 L tot 2,09 L in de montelukast groep en van 1,85 L tot 2,14 L in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde stijging in FEV1 was -0,02 L met een 95% CI van -0,06; 0,02. De gemiddelde stijging ten opzichte van de baseline in % voorspelde FEV1 was 0,6% in de montelukast behandelingsgroep, en 2,7% in de fluticason behandelingsgroep. Het verschil in LS gemiddelden voor de verandering ten opzichte van de baseline in % voorspelde FEV1 was significant: -2,2% met een 95% CI van -3,6; -0,7.
- Het percentage dagen met gebruik van  $\beta$ -agonisten was gedaald van 38,0 tot 15,4 in de montelukast groep, en van 38,5 tot 12,8 in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelde voor het percentage dagen met gebruik van  $\beta$ -agonisten was significant: 2,7 met een 95% CI van 0,9; 4,5.

- Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergering van het astma waarvoor een behandeling met orale steroïden, een ongepland bezoek aan het kabinet van de arts, een bezoek op de spoedgevallendienst of een hospitalisatie vereist was) bedroeg 32,2 in de montelukast groep en 25,6 in de fluticason groep; de odds ratio (95% CI) was significant: gelijk aan 1,38 (1,04; 1,84).
- Het percentage patiënten met systemisch (vooral oraal) corticosteroïd gebruik tijdens de studie bedroeg 17,8% in de montelukast groep en 10,5% in de fluticason groep. Het verschil tussen de groepen in LS gemiddelden was significant: 7,3% met een 95% CI van 2,9; 11,7.

In een placebogecontroleerde studie gedurende 12 weken bij pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar verbeterde montelukast 4 mg eenmaal per dag de parameters van astmacontrole in vergelijking met placebo, onafhankelijk van de gelijktijdige controletherapie (geïnhaleerde/vernevelde corticosteroïden of geïnhaleerd/verneveld natriumcromoglicaat). Zestig procent van de patiënten gebruikte geen andere controlegeneesmiddelen. Montelukast verbeterde de symptomen overdag (waaronder hoesten, wheezing, moeilijke ademhaling en beperking van de activiteit) en de symptomen 's nachts in vergelijking met placebo. Montelukast verminderde ook het gebruik van  $\beta$ -agonisten "volgens behoefte" en corticosteroïd rescue voor verergering van astma in vergelijking met placebo. De patiënten die montelukast kregen hadden meer dagen zonder astma dan deze die placebo kregen. Er werd een therapeutisch effect bekomen na de eerste dosis.

In een placebogecontroleerde studie gedurende 12 maanden bij pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar met licht astma en episodische exacerbaties, verminderde montelukast 4 mg eenmaal per dag significant ( $p \leq 0,001$ ) het jaarlijks aantal exacerbatie episoden (EE) van astma in vergelijking met placebo (1,60 EE vs. 2,34 EE, respectievelijk), [EE gedefinieerd als  $\geq 3$  opeenvolgende dagen met symptomen overdag die gebruik van  $\beta$ -agonisten of corticosteroïden (oraal of via inhalatie) of hospitalisatie voor astma vereisen]. De percentagereductie in jaarlijks EE-percentage bedroeg 31,9%, met een 95% CI van 16,9; 44,1.

In een placebogecontroleerde studie 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 eenmaal daagse 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 corticosteroïd.

De werkzaamheid van montelukast wordt ondersteund bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar op grond van extrapolatie van de aangetoonde werkzaamheid bij astmapatiënten van 2 jaar en ouder, en is gebaseerd op soortgelijke farmacokinetische gegevens, en ook de veronderstelling dat het beloop, de pathofysiologie van de ziekte en het effect van het geneesmiddel bij deze populaties in hoge mate overeenkomen.

Een significante reductie van inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie (EIB) werd aangetoond in een studie gedurende 12 weken bij volwassenen (maximaal verlies aan FEV1 22,33% voor montelukast vs 32,40% voor placebo; tijd tot herstel tot binnen 5% van de baseline FEV1 44,22 min vs 60,64 min). Dit effect bleef behouden gedurende de studieperiode van 12 weken.

Reductie van EIB werd ook aangetoond in een kortetermijnstudie bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar (maximaal verlies aan FEV1 18,27% vs 26,11%; tijd tot herstel tot binnen 5% van de baseline FEV1

17,76 min vs 27,98 min). Het effect werd in beide studies aangetoond aan het einde van het doseringsinterval eenmaal per dag.

Bij aspirinegevoelige astmapatiënten die gelijktijdig inhalatie en/of orale corticosteroïden krijgen, leidde de behandeling met montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de astmacontrole (FEV1 8,55% vs -1,74% verandering ten opzichte van de beginwaarde en een vermindering van het totaal verbruik van  $\beta$ -agonisten -27,78% vs 2,09% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Montelukast wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Voor de 10 mg filmomhulde tablet wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) 3 uur ( $T_{max}$ ) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biodisponibiliteit bedraagt 64%. De orale biodisponibiliteit en de  $C_{max}$  zijn niet beïnvloed door een standaardmaaltijd. De veiligheid en de werkzaamheid werden aangetoond in klinische studies waarin de filmomhulde tablet van 10 mg werd toegediend ongeacht het tijdstip van voedselinname.

Voor de 5 mg kauwtablet wordt de  $C_{max}$  2 uur na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biodisponibiliteit bedraagt 73% en ze is verminderd tot 63% door een standaardmaaltijd.

Na toediening van de 4 mg kauwtablet aan pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar in nuchtere toestand, wordt de  $C_{max}$  bereikt 2 uur na toediening. De gemiddelde  $C_{max}$  is 66% hoger, terwijl de  $C_{min}$  lager is dan bij volwassenen die een 10 mg tablet krijgen.

De 4-mg granulaat formulering is bio-equivalent aan de kauwtablet 4 mg bij toediening aan nuchtere volwassenen. Bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar wordt de  $C_{max}$  2 uur na toediening van de 4-mg granulaat formulering bereikt. De  $C_{max}$  is bijna 2x zo hoog als bij volwassenen die een tablet van 10 mg krijgen. Gelijktijdige toediening van appelmoes of een vetrijke standaardmaaltijd met het granulaat had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van montelukast, zoals vastgesteld op grond van de AUC (1225,7 vs 1223,1 ng.u/ml met respectievelijk zonder appelmoes, en 1191,8 vs 1148,5 ng.u/ml met respectievelijk zonder een vetrijke standaardmaaltijd).

### Distributie

Montelukast is voor meer dan 99% gebonden aan plasmaproteïnen. Het steady-state distributievolume van montelukast bedraagt gemiddeld 8-11 liter. Studies bij ratten met radioactief gemerkt montelukast tonen een minimale distributie door de bloedhersenbarrière. Bovendien waren de concentraties van radioactief gemerkt materiaal, 24 uur na toediening, in alle andere weefsels minimaal.

### Biotransformatie

Montelukast wordt uitgebreid gemetaboliseerd. In studies met therapeutische dosissen waren de plasmaconcentraties van de metabolieten van montelukast niet meetbaar in steady state bij 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 bij het metaboliseren van montelukast, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, geen verandering van farmacokinetische variabelen van montelukast liet zien bij gezonde vrijwilligers die dagelijks 10 mg montelukast kregen toegediend. Op

grond van gegevens uit in vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties montelukast het cytochroom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet remmen. Het aandeel van de metabolieten in het therapeutisch effect van montelukast is minimaal.

#### Eliminatie

De plasmaklaring van montelukast bedraagt gemiddeld 45 ml/min bij gezonde volwassenen. Na een orale dosis van radioactief gemerkt montelukast werd 86% van de radioactiviteit teruggevonden in fecesstalen verzameld gedurende 5 dagen en <0,2% werd teruggevonden in de urine. In combinatie met de schattingen van de orale biodisponibiliteit van montelukast wijst dit erop dat montelukast en zijn metabolieten bijna uitsluitend worden uitgescheiden via de gal.

#### Kenmerken bij patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist bij ouderen of patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Omdat montelukast en zijn metabolieten worden uitgescheiden via de gal, verwacht men niet dat er een dosisaanpassing vereist is bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score >9).

Bij de toediening van hoge dosissen van montelukast (20- en 60-maal de aanbevolen dosis bij volwassenen) werd een daling van de plasmaspiegels van theofylline waargenomen. Dit effect werd niet waargenomen in de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

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

In toxiciteitsstudies bij dieren werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen die voorbijgaand van aard waren. De tekenen van toxiciteit bij dieren waren toegenomen speekselsecretie, gastro-intestinale symptomen, slappe stoelgang en verstoord ionenevenwicht. Ze traden op in dosissen die een > 17-maal hogere systemische blootstelling gaven dan de klinische dosis.

Bij apen traden de ongewenste effecten op in dosissen vanaf 150 mg/kg/dag (>232-maal de systemische blootstelling die waargenomen wordt in de klinische dosis). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of de voortplanting bij een systemische blootstelling die meer dan 24-maal de klinische systemische blootstelling was. Er werd een lichte daling van het lichaamsgewicht van de jongen waargenomen in een 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 die >24-maal hoger was dan de klinische systemische blootstelling die waargenomen wordt in de klinische dosis. Er werden geen afwijkingen waargenomen bij ratten. Montelukast blijkt bij dieren de placenta te passeren en in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Er traden geen sterfgevallen op na een eenmalige orale toediening van natriummontelukast in dosissen tot 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m<sup>2</sup> en 30.000 mg/m<sup>2</sup> bij muizen en ratten, respectievelijk); dit was de maximale dosis die getest werd. Deze dosis is equivalent aan 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij volwassen mensen (gebaseerd op een gewicht van 50 kg voor een volwassen patiënt).

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

Montelukast was niet mutageen in *in vitro* en *in vivo* testen en niet tumorigeen bij knaagdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (Pearlitol 50C)  
Hydroxypropylcellulose (Klucel LF)  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakt in klei omhuld pakpapier/LDPE/Al/Surlyn sachet in:

Kartonnen dozen van 7, 20, 28, 30 en 98 zakjes.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

BE435976

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/03/2013.

Datum van laatste verlenging: 19/03/2018.

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

Datum van laatste herziening van de SKP: 01/2022.

Datum van goedkeuring van de SKP: 01/2022.