

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Teva 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10,40 mg natriummontelukast, wat overeenstemt met 10 mg montelukast.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 122,2 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Beige, ronde, filmomhulde tablet met "93" op de ene zijde en "7426" op de andere zijde van de tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 *Therapeutische indicaties*

Montelukast is aangewezen voor de behandeling van astma als add-on-therapie bij patiënten van 15 jaar of ouder met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en waarbij kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van astma geven. Bij astmapatiënten waarbij montelukast is aangewezen bij astma, kan montelukast ook symptomatische verlichting bieden van seizoensgebonden allergische rhinitis.

Montelukast is ook aangewezen voor de profylaxis van astma, bij patiënten van 15 jaar of ouder, wanneer de belangrijkste component inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie is.

4.2 *Dosering en wijze van toediening*

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder met astma, of met astma en gelijktijdige seizoensgebonden allergische rhinitis, is één tablet van 10 mg per dag 's avonds in te nemen. Montelukast Teva mag ingenomen worden met of zonder voedsel.

Algemene aanbevelingen

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

Montelukast mag niet gebruikt worden samen met andere producten die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten.

Behandeling met Montelukast in relatie tot andere behandelingen voor astma.

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

Inhalatiecorticosteroiden: De behandeling met montelukast kan gebruikt worden als add-on therapie bij patiënten indien andere middelen, zoals inhalatiecorticosteroiden plus kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle geven. Als behandeling met Montelukast Teva wordt toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden, mogen inhalatiecorticosteroiden niet abrupt door montelukast vervangen worden (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Er is geen dosisaanpassing vereist bij bejaarden, of 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.

Pediatrische patiënten

Montelukast Teva 10 mg filmomhulde tabletten is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 15 jaar omdat er onvoldoende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1)

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

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

Voor pediatrische patiënten die problemen hebben met het inslikken van een kauwtablet, is een 4 mg granulaat beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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 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 β -agonist toegepast worden. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen als ze meer inhalaties van een kortwerkende β -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Inhalatie of orale corticosteroiden mogen niet abrupt 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 leukotrieenreceptor-antagonisten is niet vastgesteld, moeten de 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 ontwikkelen, moeten opnieuw onderzocht worden en hun behandelingsschema's moeten geëvalueerd worden.

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

Neuropsychiatrische voorvallen 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 aanhouden wanneer niet met de behandeling gestopt wordt. Daarom moet de behandeling met montelukast worden gestopt als tijdens de behandeling neuropsychiatrische symptomen optreden.

Adviseer patiënten en/of zorgverleners alert te zijn op neuropsychiatrische voorvallen en laat hun weten dat zij contact moeten opnemen met hun arts als deze veranderingen in het gedrag optreden.

Hulpstof(fen)

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9), verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast met 4,4 keer. Geen routinematige dosisaanpassing van montelukast is nodig bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil of andere krachtige remmers van CYP 2C8, echter de arts moet zich 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 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 geneesmiddelgerelateerd risico vastgesteld. Beschikbare onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling en inconsistente vergelijkingsgroepen.

Montelukast Teva mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als dit absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Borstvoeding

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

Montelukast Teva mag alleen gebruikt worden tijdens de borstvoeding als dit duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Montelukast werd in de klinische studies bij patiënten met persistente astma als volgt geëvalueerd:

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

MontelukastTeva10mg-SKPN-AfsIV43-nov23.docx

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente astmapatiënten van 15 jaar en ouder.
- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 400 volwassen en adolescente astmatische patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis van 15 jaar of ouder.
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 pediatrie astmapatiënten van 6 tot 14 jaar.
- 4 mg kauwtabletten bij 851 pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar.
- 4 mg granulaat bij 175 pediatrie patiënten van 6 maanden tot 2 jaar.

Montelukast is als volgt geëvalueerd in klinische onderzoeken bij patiënten met intermitterende astma:

- 4 mg granulaat en kauwtabletten bij 1.038 pediatrie patiënten van 6 maand tot 5 jaar.

De volgende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen in klinische studies werden vaak (>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.

System/orgaanklasse	Volwassen en adolescent e patiënten van 15 jaar en ouder (twee studies van 12 weken; n=795)	Pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar (één studie van 8 weken; n=201) (twee studies van 56 weken; n=615)	Pediatrie patiënten van 2 tot 5 jaar oud (één studie van 12 weken ; n=461) (één studie van 48 weken; n=278)	Pediatrie patiënten van 6 maanden tot 2 jaar oud (één studie van 6 weken ; n=175)
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn		hyperkinesie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				astma
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn		buikpijn	diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen				eczemateuze dermatitis, huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			dorst	

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

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

Het veiligheidsprofiel van pediatrie patiënten van 6 maanden tot 2 jaar die gedurende drie maanden behandeld werden, veranderde niet.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De volgende terminologieën zijn gebruikt om het optreden van bijwerkingen te classificeren: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovenste luchtwegeninfectie [†]	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	toegenomen bloedingsneiging	Zelden
	trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	abnormale dromen waaronder nachtmerries, slapeloosheid, somnambulisme, angst, agitatie waaronder agressieve gedragingen of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor [§])	Soms
	aandachtsstoornis, geheugenvermindering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedragingen (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, convulsies	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	gestegen spiegels van serumtransaminasen (ALT, AST)	Vaak
	hepatitis (inclusief cholestatisch,	Zeer zelden

	hepatocellulair, en gemengd patroon van leverschade).	
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag [†]	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
[†] Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als zeer vaak bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook als zeer vaak gemeld bij de patiënten die placebo kregen. [‡] Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Vaak bij de patiënten die montelukast kregen, werd ook als vaak gemeld bij de 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: 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 laboratorium bevindingen die waargenomen werden, stemden overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassen en pediatrie patiënten. Er waren geen bijwerkingen in de meeste rapporten van overdosering.

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 is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met montelukast. Het is onbekend of montelukast dialyseerbaar is door peritoneale dialyse of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 *Farmacodynamische eigenschappen*

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptor-antagonisten, ATC-Code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteïnyl leukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige inflammatoire eicosanoïden die vrijgesteld worden uit verschillende cellen waaronder mastcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmatische mediators binden zich aan de cysteïnyl leukotriënen-(CysLT)-receptoren. De CysLT type-1 (CysLT₁) receptor wordt gevonden in de luchtwegen bij de mens (waaronder de gladde spiercellen en de macrofagen van de luchtwegen) en in andere pro-inflammatoire cellen (waaronder eosinofielen en sommige myeloïde stamcellen). CysLTs werden in verband gebracht met de pathofysiologie van astma en allergische rhinitis. Bij astma omvatten de leukotriënen-gemedieerde effecten: bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en rekrutering van eosinofielen. Bij allergische rhinitis worden CysLTs vrijgesteld uit het neusslijmvlies na blootstelling aan allergenen tijdens de vroege en late fase reacties en ze zijn geassocieerd met symptomen van allergische rhinitis. Uit provocatietesten met intranasale blootstelling aan CysLTs bleek dat de luchtwegweerstand in de neus en de symptomen van neusobstructie toenemen.

Farmacodynamische effecten

Montelukast is een orale actieve stof die zich met hoge affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT₁ receptor. In klinische studies remt montelukast de bronchoconstrictie te wijten aan geïnhaleerd LTD₄ in dosissen vanaf 5 mg. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen de 2 uur na orale toediening. Het bronchodilaterend effect veroorzaakt door een β -agonist was additief aan dit veroorzaakt door montelukast. De behandeling met montelukast remde zowel de vroege als de late fase bronchoconstrictie opgewekt door antigen provocatie. Montelukast verminderde de eosinofielen in het perifeer 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) en in het perifeer bloed, met een betere klinische controle van het astma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In studies bij volwassenen toonde montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, significante verbeteringen van de maximale één-secondewaarde 's morgens (FEV₁: 10.4% vs 2.7% verandering ten opzichte van de beginwaarde), het maximale uitademingsdebiet 's morgens (AM PEF (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 gebruik van β -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 β -agonisten: -8.70% vs 2.64%). In vergelijking met geïnhalerde beclomethason (200 μ 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 β -agonisten: -28.28% vs -43.89%). Maar in vergelijking met beclomethason, bereikte 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).

Er werd een klinische studie uitgevoerd om montelukast te evalueren voor de symptomatische verlichting van seizoensgebonden allergische rhinitis bij volwassen en adolescentie astmapatiënten van 15 jaar en ouder met gelijktijdige seizoensgebonden allergische rhinitis. In deze studie toonde montelukast 10-mg tabletten toegediend eenmaal per dag een statistisch significante verbetering van de Daily Rhinitis Symptoms score, in vergelijking met placebo. De Daily Rhinitis Symptoms score is het gemiddelde van de Daytime Nasal Symptoms score (gemiddelde van neuscongestie, rinorroe, niezen, neusjeuk) en de Night-time Symptoms score (gemiddelde van de scores voor neuscongestie bij ontwaken, moeilijkheden om in slaap te vallen, en wakker worden 's nachts). De globale evaluaties van allergische rhinitis door de patiënten en de artsen waren significant verbeterd, in vergelijking met placebo. De evaluatie van de werkzaamheid bij astma was in dit onderzoek geen primaire doelstelling.

In een studie gedurende 8 weken bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, significant de longfunctie (FEV₁ 8.71% vs 4.16% verandering ten opzichte van de beginwaarde; AM PEF_R 27.9 L/min vs 17.8 L/min verandering ten opzichte van de beginwaarde) en het verminderde het gebruik van β -agonisten 'volgens behoefte' (-11.7% vs +8.2% verandering ten opzichte van de beginwaarde).

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 pediatrie 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 corticosteroiden 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 β -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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

MontelukastTeva10mg-SKPN-AfsIV43-nov23.docx

volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biodisponibiliteit bedraagt 64%. De orale biodisponibiliteit en de C_{max} zijn niet beïnvloed door een standaard maaltijd. 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 standaard maaltijd.

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 bloedsheerbarrière. 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 basis van resultaten uit *in vitro* onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties van montelukast cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, of 2D6 niet inhiberen. De metabolieten van montelukast leveren een minieme bijdrage tot het therapeutisch effect.

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 bejaarden 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 tekens van toxiciteit bij dieren waren toegenomen speekselssecretie, 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 in 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. Er werd aangetoond dat montelukast de placentabarrière passeert en wordt uitgescheiden in de moedermelk van dieren.

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/m² en 30.000 mg/m² 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 systemische blootstelling).

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Natriumlaurylsulfaat

Lactosemonohydraat

Hydroxypropylcellulose

Gepregelatineerd (maïs)zetmeel

Natrium(maïs) zetmeelglycolaat (Type A)

Magnesiumstearaat

Omhulling

Opadry 20A23676 Geel dat bevat

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 *Gevallen van onverenigbaarheid*

Niet van toepassing.

6.3 *Houdbaarheid*

3 jaar

6.4 *Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 *Aard en inhoud van de verpakking*

Aluminium – Aluminium blisterverpakkingen:

Montelukast Teva 10 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen van 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 120 tabletten en kalenderverpakkingen van 7, 14, 28, 56 en 98 tabletten.

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

6.6 *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen*

Geen bijzondere vereisten.

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

BE328973

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/11/2008

Datum van laatste verlenging: 30/03/2014

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 11/2023.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 11/2023.