

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast 10 mg Teva, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet Montelukast 10 mg Teva bevat 10,40 mg natriummontelukast, overeenkomend 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.

Beigekleurige, ronde, filmomhulde tablet, met aan de ene zijde "93" en aan de andere zijde "7426" ingegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast is geïndiceerd voor de behandeling van astma als combinatietherapie bij patiënten van 15 jaar of ouder met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende β -agonisten, indien nodig gebruikt, onvoldoende klinische controle van de astma geven.

Bij astmapatiënten bij wie montelukast voor astma geïndiceerd is, kan montelukast ook symptomatische verlichting van seizoensgebonden allergische rhinitis geven.

Montelukast is eveneens geïndiceerd voor profylaxe van astma bij patiënten van 15 jaar of ouder, wanneer de voornaamste factor inspanningsgebonden bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten met astma vanaf de leeftijd van 15 jaar of met astma en gelijktijdig bestaande seizoensgebonden allergische rhinitis, is 1 tablet van 10 mg per dag

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

's avonds. Montelukast mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Algemene aanbevelingen

Montelukast heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Patiënten moeten de instructie krijgen om zowel in perioden waarin de astma onder controle is als in perioden waarin de astma verergert Montelukast te blijven gebruiken. Montelukast mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere producten die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten.

Therapie met Montelukast in relatie tot andere astmabehandelingen

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

Inhalatiecorticosteroiden: montelukast kan worden toegevoegd aan de behandeling van patiënten bij wie andere middelen, zoals inhalatiecorticosteroiden met kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, geen afdoende klinische beheersing geven. Wanneer montelukast gebruikt wordt als aanvullende therapie bij inhalatiecorticosteroiden mag montelukast niet abrupt door inhalatiecorticosteroiden worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populatie

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

Pediatrische patiënten

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

Voor kinderen van 6 t/m 14 jaar zijn kauwtabletten met 5 mg beschikbaar.

Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar zijn kauwtabletten met 4 mg beschikbaar.

Voor kinderen die moeite hebben de kauwtablet in te nemen 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

Patiënten dient geadviseerd te worden om nooit oraal montelukast te gebruiken voor de behandeling van acute astma-aanvallen en om hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Wanneer een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie- β -agonist worden gebruikt. De patiënten

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 september 2023

Bladzijde : 3

moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van een kortwerkende β -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Orale of inhalatiecorticosteroiden mogen niet abrupt door montelukast worden vervangen.

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 syndroom van Churg-Strauss, een aandoening die vaak met systemische corticosteroiden behandeld wordt. Deze gevallen gingen soms samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een causaal verband met leukotrieenreceptorantagonisten niet is aangetoond moeten artsen alert zijn op eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonaire 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 aspirinegevoelig astma nog steeds het gebruik van aspirine en andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen vermijden.

Neuropsychiatrische verschijnselen zoals gedragsveranderingen, depressie en suicidaliteit 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.

Hulpstoffen

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 kan gelijktijdig worden gebruikt met andere therapieën die gewoonlijk ter profylaxe en chronische behandeling van astma worden gebruikt. Bij interactieonderzoeken vertoonde de

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

aanbevolen klinische dosering van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

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

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

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8 en in mindere mate voor 2C9 en 3A4. In een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9), verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast met 4,4 keer. Geen routinematige dosisaanpassing van montelukast is nodig bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil of andere krachtige remmers van CYP 2C8. De arts moet zich echter bewust zijn van de mogelijkheid van een toename van de bijwerkingen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Onderzoek bij dieren duidt niet op schadelijke effecten voor 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.

Tijdens de zwangerschap mag Montelukast 10 mg Teva alleen worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Borstvoeding

Uit 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 10 mg Teva alleen gebruiken 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, slaperigheid of duizeligheid is door patiënten gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies met patiënten met persisterend astma 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 pediatrische in de leeftijdscategorie van 6 t/m 14 jaar
- 4 mg kauwtabletten bij 851 pediatrische patiënten in de leeftijdscategorie van 2 t/m 5 jaar en
- 4 mg granulaat bij 175 pediatrische patiënten van 6 maanden t/m 2 jaar.

Montelukast is beoordeeld in een **klinisch onderzoek** met patiënten met intermitterend astma:

- 4 mg korrels en kauwtabletten bij 1038 pediatrische patiënten van 6 maanden t/m 5 jaar oud.

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

| Systeem/orgaanklasse | Volwassen en adolescente patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795) | Kinderen 6 t/m 14 jaar oud (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-weekse studies; n=615) | Kinderen 2 t/m 5 jaar oud (een 12-weekse studie; n=461) (een 48-weekse studie; n=278) | Kinderen 6 maanden oud tot 2 jaar oud (een 6-weekse studie; n- 175) |
|---------------------------------|--|--|--|--|
| Zenuwstelselaandoeningen | hoofdpijn | hoofdpijn | | hyperkinesie |

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

| | | | | |
|--|----------|--|----------|---------------------------------|
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | astma |
| Maagdarmstelselaandoeningen | buikpijn | | buikpijn | diarree |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | eczemateuze dermatitis, uitslag |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | dorst | |

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

Cumulatief gezien werden 502 kinderen van 2 t/m 5 jaar oud 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 ook niet. Het veiligheidsprofiel van pediatrische patiënten van 6 maanden tot 2 jaar oud veranderde niet bij een behandeling tot 3 maanden.

Tabel met bijwerkingen

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

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: *zeer vaak* ($\geq 1/10$), *vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *soms* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *zeer zelden* ($< 1/10.000$), *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie categorie* |
|---------------------------------------|---|------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Ontsteking van de bovenste luchtwegen† | Zeer vaak |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Toegenomen neiging tot bloeden | Zelden |
| | Trombocytopenie | Zeer zelden |
| Immuunsysteemaandoeningen | Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie | Soms |
| | Hepatische eosinofiele infiltratie | Zeer zelden |
| Psychische stoornissen | Abnormaal dromen waaronder nachtmerries, slapeloosheid, slaapwandelen, angst, agitatie inclusief agressief gedrag of vijandigheid, depressie, | Soms |

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

| | | |
|---|--|-------------|
| | psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor [§]) | |
| | Aandachtsstoornis, geheugenverslechtering, tic | Zelden |
| | Hallucinaties, desoriëntatie, gedachten aan zelfmoord en zelfmoord gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia | Zeer zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | Duizeligheid, slaperigheid, paresthesie / hypo-esthesie, 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 [†] , overgeven [†] | Vaak |
| | Droge mond, dyspepsie | Soms |
| Lever- en galaandoeningen | Verhoogde serumtransaminasen (ALT, AST) | Vaak |
| | Hepatitis (waaronder cholestatische, hepatocellulaire en gemengd-patroon 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 | Gewrichtspijn, spierpijn waaronder spierkramp | Soms |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Bedplassen bij kinderen | Soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Koorts [†] | Vaak |
| | Asthenie / vermoeidheid, malaise, oedeem | Soms |

[†]Deze bijwerking, welke zeer vaak gemeld werd bij patiënten die montelukast ontvingen, werd ook zeer vaak gemeld bij patiënten die een placebo ontvingen bij klinisch onderzoek.

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

‡ Deze bijwerking, welke vaak gemeld werd bij patiënten die montelukast ontvingen, werd ook vaak gemeld bij patiënten die een placebo ontvingen bij klinisch onderzoek.

§ 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

In onderzoek naar chronisch astma bij volwassen patiënten is montelukast 22 weken lang toegediend in doseringen tot 200 mg per dag, en in korte studies gedurende ongeveer een week in doseringen tot 900 mg per dag zonder klinisch significante bijwerkingen.

Sinds de introductie van het geneesmiddel en in klinisch onderzoek met montelukast zijn er meldingen van acute overdosering, waaronder meldingen bij volwassenen en kinderen met doses tot 1.000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen pasten bij het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen.

Symptomen van overdosering

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

Behandeling van overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering van montelukast. Het is niet bekend of montelukast door peritoneale of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: leukotriënenreceptorantagonisten, ATC-code: R03DC03.

Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige ontstekings-eicosanoiden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

astmamediatoren binden zich aan cysteïnylleukotriëenreceptoren (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, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofielen. Bij allergische rhinitis worden na blootstelling aan allergenen CysLTs tijdens zowel vroege- als late-fase-reacties 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 aan de CysLT₁-receptor bindt. In klinische studies veroorzaken doses montelukast vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD₄ opgewekte bronchoconstrictie. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. De door een β -agonist veroorzaakte bronchodilatatie was additief aan die geïnduceerd door montelukast. Behandeling met montelukast gaf remming van de door blootstelling aan antigeen opgewekte bronchoconstrictie, zowel in de vroege als in de late fase. In vergelijking met placebo gaf montelukast bij volwassenen en kinderen een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum) en in het perifere bloed, met een betere klinische beheersing van de astma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal daags, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 1-secondewaarde: FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second) (10,4% vs 2,7% verandering t.o.v. de uitgangswaarde), van het ochtend maximaal uitademingsdebiet: PEFR (Peak Expiratory Flow Rate) (24,5 l/min vs 3,3 l/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan β -agonisten (-26,1% vs -4,6% verandering t.o.v. de uitgangswaarde). De door de patiënt gemelde dag- en nachtsymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinische effect van inhalatiecorticosteroiden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclometason plus montelukast in vergelijking met beclometason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43% vs 1,04%; gebruik van β -agonisten: -8,70% vs 2,64%). In vergelijking met inhalatiebeclometason (200 μ g tweemaal daags met voorzetskamer) vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclometason 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 beclometason, respectievelijk voor FEV₁: 7,49% vs 13,3%; gebruik van β -agonisten: -28,28% vs -43,89%). Toch bereikte, in vergelijking met beclometason, een hoog percentage met montelukast behandelde patiënten een soortgelijke klinische respons (bijvoorbeeld, 50% van de met beclometason 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).

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

In een klinisch onderzoek is montelukast beoordeeld voor symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis bij volwassenen en adolescente astmapatiënten van 15 jaar en ouder met gelijktijdig bestaande seizoensgebonden allergische rhinitis. In dit onderzoek gaven tabletten montelukast 10 mg eenmaal daags toegediend in vergelijking met placebo een statistisch significante verbetering van de 'Daily Rhinitis Symptoms score' te zien. 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, moeilijk in slaap vallen en nachtelijk ontwaken). De algehele beoordeling van de allergische rhinitis door patiënten en artsen was in vergelijking met placebo significant verbeterd. Beoordeling van 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 per dag, in vergelijking met placebo de ademhalingsfunctie significant (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 naar behoefte gebruik van β -agonisten (-11,7% vs +8,2% verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de inspanningsgebonden bronchoconstrictie (maximaal verlies aan FEV₁: 22,33% bij montelukast vs 32,40% bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5% van de uitgangswaarde van de FEV₁ voor inspanning: 44,22 min. vs 60,64 min.). Dit effect bleef behouden gedurende de studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een korte studie bij kinderen (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 voor inspanning: 17,76 min. vs 27,98 min.). Dit effect werd in beide studies aangetoond aan het eind van het eenmaaldaags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten, gelijktijdig behandeld met orale en/of inhalatiecorticosteroiden, leidde gebruik van montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de beheersing van astma (FEV₁ 8,55% vs -1,74% verandering t.o.v. de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van β -agonisten van -27,78% vs 2,09% t.o.v. de uitgangswaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Voor de kauwtablet van 5 mg wordt de C_{max} 2 uur na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en vermindert tot 63% bij een standaardmaaltijd.

Distributie

Montelukast wordt voor meer dan 99% aan de plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume van montelukast in steady state is gemiddeld 8-11 liter. Uit onderzoek bij ratten met radioactief gemerkt montelukast blijkt dat de 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 betrokken bij het metabolisme van montelukast. Daarnaast kunnen CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage leveren aan het metaboliseren van montelukast, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, geen verandering van farmacokinetische variabelen van montelukast liet zien bij gezonde vrijwilligers die dagelijks 10 mg montelukast kregen toegediend. Op grond van gegevens uit *in-vitro*-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties montelukast 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

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 in de urine teruggevonden. In combinatie met de geschatte orale biologische beschikbaarheid van montelukast blijkt hieruit dat montelukast en zijn metabolieten bijna geheel met de gal worden uitgescheiden.

Kenmerken bij patiënten

Bij ouderen of patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis verricht. Omdat montelukast en de metabolieten met de gal worden uitgescheiden, kan verwacht worden dat de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet hoeft te worden aangepast. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9).

Met hoge doses montelukast (20 tot 60 maal de aanbevolen dosis voor volwassenen) werd een vermindering van de plasmaconcentratie van theofylline waargenomen. Dit effect werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

In diertoxiciteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen in dieren waren: toegenomen excretie van speeksel, gastro-intestinale symptomen, diarree en ionendisbalans. Dit trad op bij doses die een > 17 maal grotere systemische blootstelling geven dan de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (> 232 maal de systemische blootstelling dan die bij de klinische dosering). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of voortplanting bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling. Een lichte vermindering van het gewicht van de jongen werd vastgesteld in de fertiliteitstudie bij vrouwelijke ratten bij een dosis van 200 mg/kg/dag (> 69 maal de klinische systemische blootstelling). In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie waargenomen in vergelijking met dieren uit de controlegroep bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling bij een klinische dosis. Er werden geen afwijkingen vastgesteld bij ratten. Montelukast blijkt bij dieren de placenta te passeren en in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Er was geen sprake van sterfte na eenmalige orale toediening van natriummontelukast bij doses tot de hoogst onderzochte dosis van 5.000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen, respectievelijk ratten). Deze dosis komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij een volwassen persoon (op basis van een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Natriumlaurylsulfaat
Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose
Zetmeel, gepregelatineerd (maïs)
Natriumzetmeelglycolaat (maïs) (Type A)
Magnesiumstearaat

Omhuiling

Opadry 20A23676 Yellow bevattende:
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 september 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (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 en andere instructies

Aluminium-Aluminium blisterverpakkingen:

Montelukast 10 mg Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 120 filmomhulde tabletten, in kalenderverpakkingen à 7, 14, 28, 56, 98 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 100911

MONTELUKAST 10 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 september 2023

Bladzijde : 14

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2010

Datum van laatste verlenging: 24 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6 en 4.8 t/m 5.2: 29 november 2023.

0923.8v.LD