

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Viatris 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per tablet 10 mg montelukast, als natriummontelukast.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 0,003 mg zonnegeel (E110)

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Blaauwe, ronde biconvexe, schuingerande filmomhulde tablet met inscriptie “MO” boven “10” op een zijde en “M” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast wordt toegepast bij de behandeling van astma, als combinatietherapie, bij patiënten met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden én bij wie kortwerkende bèta-agonisten, naar behoefte 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 wordt eveneens toegepast voor profylaxe van astma, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

Montelukast Viatris 10 mg is geïndiceerd voor volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren 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 ‘s avonds.

Montelukast Viatris dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met andere producten die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten.

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.

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen patiënten, 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:

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

Er zijn andere farmaceutische vormen/sterktes met het werkzame bestanddeel montelukast beschikbaar. Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar en van 6 t/m 14 jaar zijn kauwtabletten van respectievelijk 4 mg en 5 mg beschikbaar. Voor kinderen van 6 maanden t/m 5 jaar is 4 mg granulaat beschikbaar.

Therapie met Montelukast Viatris in relatie tot andere astmabehandelingen:

Wanneer behandeling met Montelukast Viatris wordt gebruikt als add-on therapie op inhalatie corticosteroiden, dient Montelukast Viatris niet abrupt vervangen te worden door inhalatie corticosteroiden.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Montelukast kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

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 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 meestal, maar niet altijd samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroiden.

De mogelijkheid dat leukotrieenreceptorantagonisten in verband gebracht kunnen worden met het optreden van Churg Strauss syndroom kan uitgesloten noch bevestigd worden. Artsen moeten 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 het gebruik van aspirine en andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen blijven vermijden.

Neuropsychiatrische verschijnselen zoals gedragsveranderingen, depressie en suïcidaliteit zijn gemeld in alle leeftijdsgroepen bij gebruik van montelukast (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen ernstig zijn en kunnen voortduren wanneer niet wordt gestopt met de behandeling. Daarom moet de behandeling met montelukast worden gestopt als neuropsychiatrische symptomen optreden tijdens de behandeling. Adviseer patiënten en/of verzorgers alert te zijn op neuropsychiatrische verschijnselen en laat hun weten dat zij contact moeten opnemen met hun arts als dergelijke veranderingen in het gedrag optreden.

Montelukast Viatris bevat zonnegeel (E110), dit kan allergische reacties veroorzaken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan gelijktijdig worden gebruikt met andere therapieën die gewoonlijk ter profylaxe en chronische behandeling van astma worden gebruikt.

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.

Bij interactieonderzoeken vertoonde de 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.

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 (bijv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8 en in mindere mate voor 2C9 en 3A4. In een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9), verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast met 4,4 keer. 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

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Beschikbare gegevens van gepubliceerde prospectieve en retrospectieve cohortonderzoeken met montelukast bij gebruik in zwangere vrouwen ter evaluatie van ernstige aangeboren afwijkingen hebben geen genesmiddelgerelateerd risico vastgesteld. Beschikbare onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling, en inconsistente vergelijkingsgroepen.

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

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 Viatris 10 mg 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 verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid van een patiënt of op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen. Echter, patiënten hebben slaperigheid of duizeligheid gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies als volgt beoordeeld:

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

De volgende genesmiddelgerelateerde 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:

Lichaamssysteem	Volwassen patiënten van 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-weekse studies; n=615)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn	

Bij langdurige behandeling van astma in klinisch onderzoek bij een beperkt aantal volwassen patiënten gedurende twee jaar voor volwassenen en tot 12 maanden voor pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar veranderde het veiligheidsprofiel niet.

Tabelvorm met bijwerkingen

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie*
----------------------	------------	-------------

Infecties en parasitaire aandoeningen	bovensteluchtweginfectie ¹	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	verhoogde bloedingsneiging	Zelden
	trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie	Soms
	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	abnormaal dromen, waaronder nachtmerries, slapeloosheid, somnambulisme, angst, agitatie, waaronder agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid en tremor [§])	Soms
	aandachtsstoornissen, geheugenverlies, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	palpitaties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	Syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4), pulmonaire eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	diarree ² , misselijkheid ² , braken ²	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALT, AST)	Vaak
	hepatitis (waaronder cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverschade)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag ²	Vaak
	blauwe plekken, urticaria, pruritus	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	koorts ²	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
<p>* Gedefinieerd voor elke bijwerking zoals gemeld in de database van klinische studies: Zeer vaak: $\geq 1/10$; Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; Soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$; Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$; Zeer zelden: $< 1/10.000$; Onbekend: (kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).</p> <p>¹ Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Zeer vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook als Zeer vaak gemeld bij patiënten die placebo kregen.</p> <p>² Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als Vaak bij patiënten die placebo kregen.</p> <p>[§] Frequentie categorie: zelden</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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Bij onderzoek naar chronisch astma 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 belangrijke 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 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen pasten bij het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen.

Symptomen van overdosering

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

Behandeling van overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van 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: Leukotriëenreceptorantagonist.

ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄ en LTE₄), zijn krachtige ontstekingseicosanoiden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-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 latefasereacties uit de nasale mucosa afgegeven en veroorzaken daarbij de 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 bèta-agonist veroorzaakte bronchodilatatie was additief aan die welke geïnduceerd werd door montelukast. Behandeling met montelukast gaf een remming van de door blootstelling aan antigeen opgewekte bronchoconstrictie, zowel in de vroege als in de late fase. In vergelijking met placebo gaf montelukast bij volwassenen en kinderen een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum) 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 per dag, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 1-secondewaarde: FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second) (10,4 % vs 2,7 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde), van het ochtend maximaal uitademingsdebiet: PEFR (Peak Expiratory Flow Rate) (24,5 l/min vs 3,3 l/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan bèta-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 klinisch effect van inhalatiecorticosteroïden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatie beclometason plus montelukast in vergelijking met beclometason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; gebruik van bèta-agonisten: -8,70 % vs 2,64 %). In vergelijking met inhalatie beclometason (200 µg 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).

In een klinisch onderzoek is montelukast beoordeeld voor symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis bij volwassen 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 8 weken durend onderzoek bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal daags vergeleken met placebo, de ademhalingsfunctie (FEV₁ 8,71% vs 4,16% verandering van basislijn; AM PEFR 27,9 L/min vs 17,8 L/min verandering van basislijn) en verminderde "zo-nodig" gebruik van β-agonist (-11,7% vs +8,2% verandering van basislijn).

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de door inspanning veroorzaakte 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 onderzoeksperiode 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 op het einde van het eenmaaldaags doseringsinterval.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt montelukast snel geabsorbeerd. Voor de filmomhulde tabletten 10 mg 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 filmomhulde tablet 10 mg ongeacht het tijdstip van voedselinname werd toegediend.

Voor de 5 mg kauwtablet wordt de C_{max} bereikt binnen 2 uur na inname bij volwassenen in nuchtere toestand. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en neemt af naar 63% bij een standaard maaltijd.

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 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; < 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 werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diertoxiciteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen in dieren waren: toegenomen excretie van speeksel, gastro-intestinale symptomen, diarree en ionendisbalans. Dit trad op bij doses die een > 17 maal grotere systemische blootstelling geven dan de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (> 232 maal de systemische blootstelling dan die bij de klinische dosering). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of voortplanting bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling. Een lichte vermindering van het gewicht van de jongen werd vastgesteld in de 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 sterfte na eenmalige orale toediening van natriummontelukast bij doses tot de hoogst onderzochte dosis van 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen respectievelijk ratten). Deze dosis komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij een volwassen persoon (op basis van een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg). Vastgesteld werd dat montelukast in doseringen tot 500 mg/kg/dag (ongeveer > 200 maal de systemische blootstelling) bij muizen niet fototoxisch was voor UVA, UVB of spectra van zichtbaar licht.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

mircokristallijne cellulose
mannitol
croscarmellose-natrium
magnesiumstearaat
natriumlaurylsulfaat
watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

Filmomhulling:

polydextrose
titaniumdioxide (E171)
hypromellose
triacetine
indigokarmijn aluminiumlak(E132)
macrogol 400
zonnegeel aluminiumlak (E110)
macrogol 8000

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje in de volgende verpakkingsgroottes: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 of 100 filmomhulde tabletten.

Aluminium/Aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking in een kartonnen doosje met 28x1 filmomhulde tabletten.

Propyleen tablettencontainers met polyethyleendop en silicagel droogmiddel met 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 en 500 filmomhulde tabletten.

Polyethyleen (HDPE) fles met polypropyleen dop met daarin opvulling; een aluminium verzegeling en silica droogmiddel. De fles bevat 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 en 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 104690

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

Eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2010
Hernieuwing van de vergunning: 21 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 12 januari 2025.