


<b>Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten</b>	<b>RVG 109447</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2312      Pag. 1 van 11

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén kauwtablet bevat natriummontelukast, overeenkomend met 5 mg montelukast.

Hulpstof met bekend effect: Aspartaam (E 951) 1,5 mg per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtabletten

Roze gekleurde, gevlekt, ronde (diameter 9,5 mm), biconvex, ongecoat tabletten ingeslagen met 'X' aan de ene kant en '53' en aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Montelukast Aurobindo is geïndiceerd 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  $\beta$ -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van de astma geven.

Montelukast Aurobindo kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met licht persisterend astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroiden nodig waren en waarvoor aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Montelukast Aurobindo wordt eveneens toegepast ter voorkoming van astma, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening


#### Dosering

De aanbevolen dosering voor kinderen van 6 t/m 14 jaar is 1 kauwtablet van 5 mg per dag 's avonds. Montelukast Aurobindo en voedsel: moet een uur vóór of twee uur ná inname van voedsel worden ingenomen. Binnen deze leeftijdsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast.

#### Algemene aanbevelingen

Montelukast Aurobindo heeft binnen één 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 Aurobindo te blijven gebruiken.

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

Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten	RVG 109447	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2312	Pag. 2 van 11

Montelukast Aurobindo als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden bij licht persisterend astma

Montelukast wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterend astma. Gebruik van montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor kinderen met licht persisterend astma moet alleen worden overwogen bij patiënten zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroiden nodig waren, en die hebben laten zien niet in staat te zijn inhalatiecorticosteroiden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen vaker dan eenmaal per week maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen vaker dan tweemaal per maand maar minder dan eenmaal per week, met een normale longfunctie tussen de aanvallen. Als de astmacontrole bij de follow-up (meestal binnen een maand) niet voldoende is, moet de behoefte aan aanvullende of andere ontstekingsremmende therapie worden beoordeeld op basis van het stappenplan voor astmathapie. De astmacontrole bij de patiënten moet periodiek worden beoordeeld.

Behandeling met Montelukast Aurobindo in relatie tot andere astmabehandelingen

Als behandeling met Montelukast Aurobindo wordt toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden, mogen inhalatiecorticosteroiden niet abrupt door Montelukast Aurobindo worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Voor volwassenen en adolescenten van 15 jaar of ouder zijn tabletten met 10 mg beschikbaar.

Pediatrische patiënten

Geef Montelukast Aurobindo 5 mg kauwtabletten niet aan kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Aurobindo 5 mg kauwtabletten bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld.

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

Voor kinderen van 6 maanden t/m 5 jaar is 4 mg granulaat beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten zijn bedoeld om op te kauwen voordat deze worden doorgeslikt.

**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 het advies krijgen om nooit oraal montelukast te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en om hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Wanneer een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie- $\beta$ -agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van een kortwerkende  $\beta$ -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 het syndroom van Churg-Strauss, een aandoening die vaak met systemische corticosteroiden behandeld wordt. Deze gevallen hingen soms samen met vermindering of stopzetting

Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten	RVG 109447	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2312	Pag. 3 van 11

van de behandeling met orale corticosteroiden. Hoewel een causaal verband met leukotriënenreceptorantagonisme niet vastgesteld is, moeten artsen alert zijn op eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonale symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling moeten worden geëvalueerd.

Bij behandeling met montelukast moeten patiënten met aspirine gevoelige astma het gebruik van aspirine en andere niet-steroidale 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 Aurobindo bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Patiënten met fenylketonurie dient rekening te houden dat elke 5 mg kauwtablet bevat fenylalanine in een bedrag gelijk aan 0,842 mg fenylalanine per dosis.

#### **Montelukast Aurobindo bevat natrium:**

Dit geneesmiddel 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. 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.

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 (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.

Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten	RVG 109447	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2312	Pag. 4 van 11

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 dieronderzoek duidt niet op schadelijke effecten voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

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

Tijdens de zwangerschap mag Montelukast Aurobindo alleen worden gebruikt als dit duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

##### Borstvoeding

In onderzoek bij ratten bleek montelukast in de moedermelk te worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

Vrouwen die borstvoeding geven mogen Montelukast Aurobindo 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, sufheid of duizeligheid is door patiënten gemeld.

#### 4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies als volgt beoordeeld:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen en adolescente patiënten van 15 jaar en ouder
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 kinderen van 6 t/m 14 jaar.

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:

Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten	RVG 109447	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2312      Pag. 5 van 11


Systeem/orgaanklasse	Volwassen en adolescente patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Kinderen 6 t/m 14 jaar (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-weekse studies; n=615)
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn
Maag-darmstelsel-aandoeningen	buikpijn	

Bij langdurige behandeling 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 veranderde het veiligheidsprofiel niet.

#### 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.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie*
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovensteluchtweginfectie <sup>†</sup>	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	verhoogde bloedingsneiging	Zelden
	trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	abnormaal dromen waaronder nachtmerries, insomnia, somnambulisme, angst, agitatie waaronder agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor <sup>§</sup> )	Soms
	aandachtsstoornis, geheugenverslechtering, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	palpataties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maag-darmstelselaandoeningen	diarree <sup>‡</sup> , misselijkheid <sup>‡</sup> , braken <sup>‡</sup>	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms

<b>Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten</b>	<b>RVG 109447</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2312      Pag. 6 van 11

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie*</b>
Lever- en galaandoeningen	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALAT, ASAT)	Vaak
	hepatitis (waaronder cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverschade)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag <sup>†</sup>	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 <sup>‡</sup>	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
<p>* Frequenties: Gedefinieerd voor elke bijwerking zoals gemeld in de database van klinische studies: Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>), Vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>), Soms (<math>\geq 1/1000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>), Zelden (<math>\geq 1/10.000</math> tot <math>&lt; 1/1000</math>), Zeer zelden (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>†</sup> 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><sup>‡</sup> 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><sup>§</sup> 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Bij onderzoek naar chronisch astma is montelukast 22 weken lang toegediend aan volwassen patiënten 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 overdosering met montelukast. Het is niet bekend of montelukast door peritoneale- of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten	RVG 109447	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2312	Pag. 7 van 11

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptorantagonist  
 ATC-code: R03DC03

#### Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), zijn krachtige ontstekingsseicosanoïden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke prosta-mediators binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT) die bij mensen in de luchtwegen worden aangetroffen en veroorzaken verschillende respiratoire effecten, waaronder bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofielen.

#### Farmacodynamische effecten


Montelukast is een oraal actieve verbinding die zich met een hoge mate van affiniteit en selectiviteit aan de CysLT<sub>1</sub>-receptor bindt. In klinische studies veroorzaken doses montelukast vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD<sub>4</sub> opgewekte bronchoconstrictie. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. De door een  $\beta$ -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: FEV<sub>1</sub> (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  $\beta$ -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 inhalatiecorticosteroiden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs 1,04 %; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -8,70 % vs 2,64 %). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200  $\mu$ g tweemaal daags met voorzetskamer) vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclomethason over de gehele 12 weken van het onderzoek genomen een sterker gemiddeld behandelingseffect gaf (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs 13,3 %; gebruik van  $\beta$ -agonisten: -28,28 % vs -43,89 %). Toch bereikte, in vergelijking met beclomethason, een hoog percentage met montelukast behandelde patiënten een soortgelijke klinische respons (bijvoorbeeld, 50 % van de met beclomethason behandelde patiënten behaalde een verbetering in FEV<sub>1</sub> van ongeveer 11 % of meer boven de uitgangswaarde terwijl ongeveer 42 % van de met montelukast behandelde patiënten dezelfde respons behaalde).

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 (FEV<sub>1</sub>: 8,71 % vs 4,16 %

<b>Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten</b>	<b>RVG 109447</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2312	Pag. 8 van 11

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  $\beta$ -agonisten (-11,7 % vs +8,2 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 maanden durend onderzoek waarin de werkzaamheid van montelukast op de astmacontrole werd vergeleken met fluticason voor inhalatie bij kinderen van 6 t/m 14 jaar met licht persistent astma, was montelukast niet inferieur aan fluticason voor wat betreft verhoging van het percentage astma-rescue-vrije dagen (RFDs), het primaire eindpunt. Gemiddeld over de 12 maanden durende behandelingsperiode nam het percentage astma-RFDs in de montelukastgroep toe van 61,6 t/m 84,0 en in de fluticasongroep van 60,9 t/m 86,7. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van het percentage astma-RFD's was statistisch significant (-2,8 met een 95 %-BI van -4,7, -0,9), maar viel binnen de vooraf gedefinieerde limiet voor klinische non-inferioriteit.

Zowel montelukast als fluticason verbeterde ook de astmacontrole op secundaire variabelen die gedurende de behandelingsperiode van 12 maanden werden beoordeeld: FEV<sub>1</sub> nam in de montelukastgroep toe van 1,83 l naar 2,09 l en in de fluticasongroep van 1,85 l naar 2,14 l. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van de FEV<sub>1</sub> was -0,02 l met een 95 %-BI van -0,06, 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. de uitgangswaarde in % voorspelde FEV<sub>1</sub> was in de montelukastgroep 0,6 % en in de fluticasongroep 2,7 %. Het verschil in LS mean voor verandering t.o.v. de uitgangswaarde in % voorspelde FEV<sub>1</sub> was significant: -2,2 % met een 95 %-BI van -3,6, -0,7.

Het percentage dagen met  $\beta$ -agonistgebruik nam in de montelukastgroep af van 38,0 naar 15,4 en in de fluticasongroep van 38,5 naar 12,8. Het verschil tussen de groepen in LS mean voor percentage dagen met  $\beta$ -agonistgebruik was significant: 2,7 met een 95 %-BI van 0,9, 4,5.

Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergerd astma waarvoor behandeling met orale steroïden, een niet gepland bezoek aan de arts, spoedeisende hulp of ziekenhuisopname nodig was) was in de montelukastgroep 32,2 en in de fluticasongroep 25,6; het relatief risico (95 %-BI) was significant en gelijk aan 1,38 (1,04, 1,84). Het percentage patiënten met gebruik van systemische (voornamelijk orale) corticosteroïden in de onderzoeksperiode was in de montelukastgroep 17,8 % en in de fluticasongroep 10,5 %. Het verschil tussen de groepen in LS mean was significant: 7,3 % met een 95 %-BI van 2,9; 11,7.

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie (maximaal verlies aan FEV<sub>1</sub>: 22,33 % bij montelukast vs 32,40 % bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>: 18,27 % vs 26,11 % bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV<sub>1</sub> 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 (FEV<sub>1</sub> 8,55 % vs -1,74 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van  $\beta$ -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<sub>max</sub>) 3 uur (T<sub>max</sub>) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64 %. De orale biologische beschikbaarheid en C<sub>max</sub> worden niet door een standaardmaaltijd beïnvloed. De veiligheid en



Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten	RVG 109447	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2312	Pag. 9 van 11

werkzaamheid zijn in klinisch onderzoek aangetoond, waarbij de 10 mg filmomhulde tablet ongeacht het tijdstip van voedselinname werd toegediend.

Voor de 5 mg kauwtablet 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; < 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 ALAT, 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 gaven dan bij de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (> 232 maal de systemische blootstelling dan bij de klinische dosering). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of voortplanting bij een systemische blootstelling van > 24 maal de

<b>Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten</b>	<b>RVG 109447</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2312	Pag. 10 van 11

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/m<sup>2</sup> en 30.000 mg/m<sup>2</sup> 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**

Mannitol (E421)  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxypropylcellulose 2 % (6 to 10 mpaS)  
Natriumcroscarmellose  
IJzeroxide rood (E172)  
Aspartaam (E 951)  
Gekunsteld kersensmaakstof (bevat aroma ingrediënten en gewijzigd voedsel zetmeel)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar  
Gebruik binnen 12 maanden na eerste opening van de HDPE-fles.


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

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

Montelukast Aurobindo kauwtabletten zijn verkrijgbaar in PVC/ Polyamide/ Aluminium folie / PVC blisterverpakking en HDPE fles met silicagel droogmiddel in de dop van polypropyleen.

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 en 200 tabletten

Montelukast Aurobindo 5 mg, kauwtabletten	RVG 109447	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2312    Pag. 11 van 11

HDPE: 30, 90 en 500 kauwtabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte productengeneesmiddel of afvalmaterialen dienenafvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnse Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Nederland

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

RVG 109447

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2012  
Datum van laatste verlenging: 31 maart 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 16 februari 2024