

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Montelukast Heumann 5 mg Kautabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Montelukast Heumann 5 mg Kautablette enthält 5,2 mg Montelukast-Natrium, entsprechend 5 mg Montelukast.

**Sonstiger Bestandteil:** Aspartam 0,375 mg pro Kautablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Kautablette

Rosafarbene, runde, unbefilmte Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Montelukast Heumann ist indiziert als Zusatzbehandlung bei 6- bis 14-jährigen Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt, und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen  $\beta$ -Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast Heumann kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei 6- bis 14-jährigen Patienten mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroiden anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Montelukast Heumann ist ebenso indiziert zur Vorbeugung von Belastungsasthma, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Dieses Arzneimittel ist dem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen.

Die Dosierung für Kinder von 6–14 Jahren beträgt eine 5-mg-Kautablette täglich am Abend. Montelukast Heumann 5 mg Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Tablette kann gekaut oder geschluckt werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können gekaut oder geschluckt werden. Falls sie geschluckt werden, sollten sie mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden (z. B. ein Glas Wasser).

**Allgemeine Hinweise**

Die Wirkung von Montelukast Heumann auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast Heumann sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

Bei Niereninsuffizienz oder leichter bis mäßiggradiger Leberinsuffizienz müssen keine Dosisanpassungen vorgenommen werden. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.

**Montelukast Heumann als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikoiden bei leichtem persistierendem Asthma**

Montelukast wird nicht als Monotherapie bei Patienten mit mittelgradigem, persistierendem Asthma empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern mit leichtem persistierendem Asthma sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroiden anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Bei leichtem persistierendem Asthma treten Asthmasymptome öfter als einmal pro Woche, aber weniger als einmal pro Tag auf, mehr als zweimal pro Monat, aber weniger als einmal pro Woche kommt es zu Beschwerden in der Nacht, wobei die Lungenfunktion zwischen den Episoden normal ist. Lassen sich die Asthmasymptome bis zur nächsten Kontrolluntersuchung (normalerweise innerhalb eines Monats) nicht zufriedenstellend beherrschen, sollte die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmatherapie empfohlenen Stufenschemas geprüft werden. Die Wirksamkeit der Asthmabehandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

**Montelukast Heumann und andere Behandlungsformen bei Asthma**

Wenn Montelukast Heumann als Zusatztherapie zu inhalativen Kortikosteroiden eingesetzt wird, sollte nicht abrupt von einem inhalativen Kortikosteroid auf Montelukast Heumann umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Andere verfügbare Stärken und Darreichungsformen**

4 mg-Kautabletten stehen für Kinder im Alter von 2–5 Jahren zur Verfügung.

Die 10 mg-Tabletten stehen für Jugendliche und Erwachsene ab 15 Jahren zur Verfügung.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Patienten sind anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines

akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollten stets eine geeignete Notfallmedikation mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer  $\beta$ -Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, sollte er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Von einem inhalativen oder oralen Kortikoid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast umgestellt werden.

Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom, auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Steroiden behandelt wird. Diese Fälle waren im Regelfall, aber nicht immer, mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Verbindung stehen können, kann weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Ärzte sollten bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

Montelukast Heumann enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Eine Montelukast Heumann 5 mg Kautablette enthält eine 0,211 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Montelukast kann zusammen mit routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzten Therapien angewandt werden. In Arzneimittel-Interaktionsstudien hatte die empfohlene therapeutische Dosis von Montelukast keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik folgender Substanzen: Theophyllin, Prednison, Prednisolon, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norethindron 35/1), Terfenadin, Digoxin und Warfarin.

Die für Montelukast errechnete Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch Cytochrom P450 (CYP3A4, 2C8 und 2C9) metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht angedacht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP2C8-Inhibitor

ist. Daten einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel) zeigten, dass Montelukast CYP2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher wird nicht erwartet, dass Montelukast deutlich den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid).

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition von Montelukast um das 4,4-Fache. Es ist keine routinemäßige Dosisanpassung von Montelukast bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil oder anderen potenten Inhibitoren von CYP2C8 erforderlich, aber der Arzt sollte sich über die Möglichkeit vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen bewusst sein.

Basierend auf *In-vitro*-Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Trimethoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg in der systemischen Exposition von Montelukast.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Anwendung während der Schwangerschaft

Tierstudien zeigten im Hinblick auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung keine schädlichen Wirkungen.

Begrenzte Daten aus den verfügbaren Datenbanken über Schwangerschaften legen keine Kausalbeziehung zwischen der Einnahme von Montelukast und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

Montelukast Heumann darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

##### Anwendung während der Stillzeit

Studien an Ratten zeigten, dass Montelukast in die Milch abgegeben wird (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Montelukast in die menschliche Muttermilch abgegeben wird.

Montelukast Heumann darf während der Stillzeit nur eingenommen werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beeinträchtigt. Allerdings wurde sehr selten von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

Tabelle 1

| Organsystem                             | Erwachsene + Patienten ab 15 Jahren<br>(zwei 12-wöchige Studien, n = 795) | Pädiatrische Patienten 6 – 14 Jahre<br>(eine 8-wöchige Studie, n = 201)<br>(zwei 56-wöchige Studien, n = 615) |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Nervensystems          | Kopfschmerzen   | Kopfschmerzen   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Bauchschmerzen  |   |

#### 4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien wie folgt untersucht:

- 10 mg-Filmtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren,
- 5 mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren.

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Asthmapatienten unter Montelukast häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), und häufiger als unter Placebo berichtet.

Siehe Tabelle 1

In den Verlängerungsphasen klinischer Prüfungen mit einer reduzierten Patientenzahl (Dauer bis zu 2 Jahre für Erwachsene und bis zu 12 Monate für pädiatrische Patienten zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

#### Erfahrungen nach Markteinführung

Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in Tabelle 2 auf Seite 3 nach Systemorganklasse und nach spezifischer Bezeichnung der Nebenwirkung geordnet. Die Häufigkeitsangaben wurden basierend auf relevanten klinischen Studien bewertet.

#### 4.9 Überdosierung

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Im Rahmen klinischer Prüfungen bei persistierendem Asthma wurde Montelukast erwachsenen Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien Patienten in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag ca. eine Woche lang verabreicht. Klinisch relevante Nebenwirkungen waren dabei nicht zu verzeichnen.

Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere systemische Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Leukotrienrezeptor-Antagonist

**ATC-Code:** R03D C03

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) handelt es sich um wirksame, u.a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen, asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort u.a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT<sub>1</sub>-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch LTD<sub>4</sub> hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Hierbei handelt es sich um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von  $\beta$ -Agonisten additiven Effekt. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung sowohl der Früh- als auch Spätreaktion nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie war unter der Behandlung mit Montelukast eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) nachzuweisen. Bei erwachsenen Patienten und bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 14 Jahren war bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut nachzuweisen.

In klinischen Prüfungen an Erwachsenen konnte unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung folgender Parameter erzielt werden: forciertes expiratorisches Volumen (FEV<sub>1</sub>) am Morgen (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), morgendlicher Peak-Flow-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an  $\beta$ -Agonisten

Tabelle 2

| Systemorganklasse  | Bezeichnung der Nebenwirkung  | Häufigkeitsangabe* |
|--|---|--------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | Infektion der oberen Atemwege <sup>†</sup>  | Sehr häufig        |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | erhöhte Blutungsneigung   | Selten             |
| Erkrankungen des Immunsystems                                | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie   | Gelegentlich       |
|  | eosinophile Leberinfiltrate   | Sehr selten        |
|  | verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Reizbarkeit, Angstgefühle, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression | Gelegentlich       |
|  | Tremor  | Selten             |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität)  | Sehr selten        |
|  |   |                    |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle   | Gelegentlich       |
| Herzerkrankungen   | Palpitationen   | Selten             |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | Epistaxis   | Gelegentlich       |
|  | Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4)   | Sehr selten        |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Diarrhö <sup>‡</sup> , Übelkeit <sup>‡</sup> , Erbrechen <sup>‡</sup>   | Häufig             |
|  | Mundtrockenheit, Dyspepsie  | Gelegentlich       |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GRP], AST [GOT])   | Häufig             |
|  | Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Formen von Leberschäden)   | Sehr selten        |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Ausschlag <sup>‡</sup>  | Häufig             |
|  | Bluterguss, Nesselsucht, Pruritus   | Gelegentlich       |
|  | Angioödem   | Selten             |
|  | Erythema nodosum, Erythema multiforme   | Sehr selten        |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen    | Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe  | Gelegentlich       |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie <sup>‡</sup>  | Häufig             |
|  | Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme   | Gelegentlich       |

\* Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete Häufigkeit: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

<sup>†</sup> Diese Nebenwirkung wurde sehr häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten, und auch sehr häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.

<sup>‡</sup> Diese Nebenwirkung wurde häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten, und auch häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.

(-26,1 % vs. -4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Verbesserung der Asthmasymptomatik tagsüber und während der Nacht unter Montelukast signifikant günstiger als unter Placebo.

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclome-

tason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an  $\beta$ -Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200  $\mu$ g zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Verände-

rung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an  $\beta$ -Agonisten: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten (z. B. erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> von ca. 11 % und mehr).

Im Rahmen einer achtwöchigen klinischen Studie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>: 8,71 % vs. 4,16 % Veränderung zum Ausgangswert, des morgendlichen PEF: 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung zum Ausgangswert) und eine Senkung des Bedarfs an  $\beta$ -Agonisten (-11,7 % vs. +8,2 % Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

In einer zwölfmonatigen Studie bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma wurde die Wirksamkeit von Montelukast mit inhalativem Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen. Hinsichtlich der Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation, des primären Endpunkts, war Montelukast dem Fluticason nicht unterlegen. Im Durchschnitt wurde der Prozentsatz der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation über die 12-monatige Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least Squares] means) des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation statistisch signifikant (-2,8 %; 95 % KI: -4,7; -0,9), jedoch innerhalb der vordefinierten Grenze für eine klinische Nicht-Unterlegenheit. Sowohl Montelukast als auch Fluticason verbesserten über die 12-monatige Behandlung asthmaspezifische sekundäre Endpunkte:

FEV<sub>1</sub> wurde unter Montelukast von 1,83 l auf 2,09 l und unter Fluticason von 1,85 l auf 2,14 l erhöht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der FEV<sub>1</sub>-Erhöhung betrug -0,02 l (95 % KI: 0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in % des FEV<sub>1</sub>-Sollwertes betrug 0,6 % unter Montelukast und 2,7 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der Veränderung vom Ausgangswert in % des FEV<sub>1</sub>-Sollwertes war signifikant: -2,2 % (95 % KI: -3,6; -0,7). Der Prozentsatz der Tage mit Anwendung von  $\beta$ -Agonisten sank von 38,0 % auf 15,4 % unter Montelukast und von 38,5 % auf 12,8 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte des Prozentsatzes der Tage mit Bedarf an  $\beta$ -Agonisten war signifikant: 2,7 % (95 % KI: 0,9; 4,5).

Der prozentuale Anteil der Patienten mit Asthmaanfällen (Asthmaanfall definiert als



eine Phase sich verschlechternden Asthmas, die zu der Notwendigkeit einer oralen Steroidtherapie, einer ungeplanten Arztkonsultation, der Inanspruchnahme eines Notdienstes oder einer Krankenhauseinweisung führt) betrug 32,2 % in der Montelukast-Gruppe und 25,6 % in der Fluticason-Gruppe; die Odds Ratio von 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84) war signifikant.

Der Anteil der Patienten mit systemischer (vorwiegend oraler) Anwendung von Kortikosteroiden während der Studiendauer betrug 17,8 % in der Montelukast-Gruppe und 10,5 % in der Fluticason-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte war signifikant: 7,3 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

In einer zwölfwöchigen Studie an Erwachsenen war eine signifikante Reduktion der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (exercise induced bronchoconstriction, EIB) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV<sub>1</sub>: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV<sub>1</sub> vor Belastung: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert bestehen. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV<sub>1</sub>: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV<sub>1</sub> vor Belastung: 17,76 min vs. 27,98 min). Die Messung erfolgte in beiden Studien jeweils zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls.

Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Kortikoiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung asthmaspezifischer Zielkriterien im Vergleich zu Placebo erreicht werden (FEV<sub>1</sub>: 8,55 % vs. -1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Bedarfs an  $\beta$ -Agonisten: -27,78 % vs. 2,09 % Veränderung zum Ausgangswert).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10 mg-Filtablette wird der mittlere Plasmaspitzen Spiegel (C<sub>max</sub>) bei nüchternen Erwachsenen 3 Stunden (t<sub>max</sub>) nach der Einnahme erreicht. Die bei durchschnittlich 64 % liegende orale Bioverfügbarkeit und C<sub>max</sub> bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Prüfungen, die dem Nachweis der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit bzw. Verträglichkeit dienten, wurde die 10 mg-Filtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Für die 5 mg-Kautablette wird C<sub>max</sub> bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 73 % und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63 %.

### Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaeiweiß gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady state durchschnittlich 8–11 l. Unter-

suchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast wiesen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Darüber hinaus waren die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Gabe in allen anderen Geweben minimal.

### Metabolismus

Montelukast wird in großem Umfang verstoffwechselt. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen im Steady state die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast unterhalb der Nachweisgrenze. Dies trifft sowohl für Erwachsene als auch für Kinder zu.

Cytochrom P450 2C8 ist das vorrangige Enzym bei der Metabolisierung von Montelukast. Außerdem können CYP3A4 und 2C9 einen geringfügigen Beitrag zur Metabolisierung leisten, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP3A4, bei gesunden Testpersonen, die 10 mg Montelukast täglich erhielten keine pharmakokinetischen Variablen von Montelukast, veränderte. Nach weiteren Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in vitro* erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

### Elimination

Die Plasma-Clearance von Montelukast beträgt bei gesunden Erwachsenen im Mittel 45 ml/min. Nach einer oral verabreichten Dosis von radioaktiv markiertem Montelukast wurden 86 % der Radioaktivität in den fünf Tage lang gesammelten Fäzes, und < 0,2 % im Urin wiedergefunden. Diese Ergebnisse und die Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich biliär ausgeschieden werden.

### Spezielle Charakteristika bei Patienten

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter bis mäßiggradiger Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) liegen noch keine pharmakokinetischen Daten von Montelukast vor.

Unter hohen Dosierungen von Montelukast (20- und 60-fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beobachten. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleich-

gewichts auf. Dies wurde bei Dosierungen, die über dem 17-fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232-fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis) auf. Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer therapeutischen Dosis um mehr als das 24-fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit von weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (> 69-fache der systemischen Exposition einer therapeutischen Dosis). In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die systemische Exposition lag dabei über dem 24-fachen der einer therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Anomalien beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch bei Tieren übergeht.

Bei Mäusen und Ratten wurden nach oraler Einmalgabe von Montelukast-Natrium in einer Dosierung von bis zu 5.000 mg/kg KG (15.000 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000-fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg).

Montelukast erwies sich bei Mäusen als nicht phototoxisch für UVA, UVB oder sichtbare Lichtspektren in Dosierungen bis zu 500 mg/kg/Tag (ca. > 200-fach basierend auf der systemischen Exposition).

Montelukast wirkte weder in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests mutagen noch induzierte es bei Nagetieren Tumoren.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421) (Ph. Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Aspartam (E 951)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Kirsch-Aroma, 501027 AP0511 Firmenich

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tablette(n) sind in mit Aluminiumfolie versiegelter kalt formender Blisterfolie verpackt (Alu/Alu-Blister). Die Blister werden in Umkartons verpackt.

Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Kautabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung****HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50 · 90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: [info@heumann.de](mailto:info@heumann.de)

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

**8. Zulassungsnummer**

78572.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

20.12.2011

**10. Stand der Information**

02/2013

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt