

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast acis® 4 mg Kautabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast.

Sonstiger Bestandteil:

1,6 mg Aspartam pro Kautablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

Pinkfarbene, ovale, bikonvex geformte Kautabletten mit der Prägung „MOK 4“ auf der einen Seite und der Prägung „PHD471“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast acis ist indiziert zur Behandlung von Asthma als Zusatztherapie bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem chronischem Asthma, das mit inhalativen Kortikosteroiden nicht ausreichend kontrolliert und das durch die Anwendung von kurz wirksamen  $\beta$ -2-Agonisten „nach Bedarf“ nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast acis kann außerdem für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit leichtem chronischem Asthma, die in jüngerer Zeit keine schweren Asthmaanfälle hatten, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden mussten, und die nachweislich nicht in der Lage sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden, eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden darstellen (siehe Abschnitt 4.2).

Außerdem kann Montelukast acis zur Asthmaprophylaxe bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden, bei denen die vorherrschende Komponente die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion ist.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss dem Kind unter Aufsicht eines Erwachsenen verabreicht werden. Für Kinder im Alter von 2–5 Jahren wird eine 4 mg Kautablette täglich am Abend empfohlen.

Montelukast acis sollte mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich. Montelukast acis als 4 mg Kautablette wird für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.

#### Allgemeine Empfehlungen

Der therapeutische Effekt von Montelukast acis auf Parameter der Asthmakontrolle tritt innerhalb eines Tages ein. Die Patienten sind anzuweisen, Montelukast acis sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch bei einer Verschlimmerung der Asthmasymptomatik weiter einzunehmen.

Für Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.

#### Montelukast acis als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei leichtem chronischem Asthma

Montelukast wird nicht als Monotherapie für Patienten mit mittelgradigem chronischem Asthma empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden für Kinder mit leichtem chronischem Asthma sollte nur für Patienten erwogen werden, die in jüngerer Zeit keine schweren Asthmaanfälle hatten, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden mussten und zeigten, dass sie nicht in der Lage sind inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Definitionsgemäß handelt es sich um leichtes chronisches Asthma, wenn die Asthmasymptome häufiger als einmal pro Woche, jedoch seltener als einmal am Tag und nächtliche Symptome häufiger als zweimal pro Monat, jedoch seltener als einmal pro Woche auftreten und die Lungenfunktion zwischen den Asthma-Episoden normal ist. Wird bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (normalerweise innerhalb eines Monats) keine zufriedenstellende Kontrolle des Asthmas erreicht, ist die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmatherapie empfohlenen Stufenschemas zu prüfen. Die Wirksamkeit der Asthmabehandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

#### Montelukast acis als Asthma-Prophylaxe für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, bei denen die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion die vorherrschende Komponente darstellt

Bei Patienten von 2 bis 5 Jahren kann die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion die vorherrschende Manifestation des chronischen Asthmas darstellen und die Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erforderlich machen. Die Patienten sind nach zwei- bis vierwöchiger Behandlung mit Montelukast zu beurteilen. Bei unzureichendem Ansprechen ist eine zusätzliche oder andere Therapie zu erwägen.

#### Therapie mit Montelukast acis in Verbindung mit anderen Asthmatherapien

Wenn die Behandlung mit Montelukast acis als Zusatztherapie zu inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, dürfen die inhalativen Kortikosteroide nicht übergangslos durch Montelukast acis ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Erwachsene ab 15 Jahren stehen 10 mg Filmtabletten zur Verfügung.

Für pädiatrische Patienten von 6 bis 14 Jahren stehen 5 mg Kautabletten 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 akuter Asthmaanfälle anzuwenden und zu diesem Zweck stets ihre übliche geeignete Notfallmedikation griffbereit zu haben. Wenn ein akuter Anfall auftritt, muss ein kurz wirksamer inhalativer  $\beta$ -Agonist angewendet werden. Die Patienten sollten so bald wie möglich ihren Arzt aufsuchen, wenn sie mehr Inhalationen des kurz wirksamen  $\beta$ -Agonisten als gewöhnlich benötigen.

Inhalative oder orale Kortikosteroide dürfen nicht übergangslos durch Montelukast ersetzt werden.

Es liegen keine Hinweise vor, wonach orale Kortikosteroide bei gleichzeitiger Gabe von Montelukast reduziert werden könnten.

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie auftreten, die sich gelegentlich in den klinischen Merkmalen einer Vaskulitis entsprechend dem Churg-Strauss-Syndrom äußert, einem Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Kortikosteroiden therapiert wird. Diese Fälle waren in der Regel, doch nicht immer, mit der Reduktion oder dem Absetzen der oralen Kortikosteroidtherapie assoziiert. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Leukotrienrezeptorantagonisten und dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms kann weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Ärzte sollten bei Ihren Patienten sorgfältig auf Eosinophilie, vaskulitischen Hautausschlag, Verschlechterung der Lungensymptomatik, kardiale Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die derartige Symptome entwickeln, müssen erneut untersucht und ihre Therapie überprüft werden.

Montelukast acis enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten (hier Kinder) mit Phenylketonurie. Patienten mit Phenylketonurie müssen berücksichtigen, dass jede 4 mg Kautablette eine 0,898 mg entsprechende Menge an Phenylalanin enthält.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast acis kann zusammen mit anderen Therapien verabreicht werden, die routinemäßig zur Prophylaxe und chronischen Behandlung des Asthmas eingesetzt werden. In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen hatte Montelukast in der empfohlenen therapeutischen Dosis keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik der folgenden Arzneimittel: Theophyllin, Prednison, Prednisolon, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norethindron 35/1), Terfenadin, Digoxin und Warfarin.

Die für Montelukast errechnete Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40% vermindert. Da Montelukast durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Induktoren von CYP3A4 verabreicht wird,

# Montelukast acis® 4 mg Kautabletten

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 Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2C8 metabolisiert werden) zeigten, dass Montelukast CYP2C8 in vivo nicht hemmt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Montelukast den Metabolismus von Arzneimitteln, die über dieses Enzym metabolisiert werden, wesentlich verändert (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon und Repaglinid).

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung während der Schwangerschaft  
 Tierexperimentelle Untersuchungen erbrachten im Hinblick auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung keine Hinweise auf schädliche Wirkungen.

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

Montelukast acis darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn dies als unbedingt notwendig erachtet wird.

### Anwendung während der Stillzeit

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

Montelukast acis darf von stillenden Müttern nur eingenommen werden, wenn dies als unbedingt notwendig erachtet wird.

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

Montelukast hat vermutlich keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit eines Patienten oder dessen Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. In sehr seltenen Fällen wurde von einzelnen Patienten jedoch über Benommenheit und Schwindel berichtet.

## 4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde im Rahmen klinischer Studien wie folgt beurteilt:

- 10 mg Filmtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen ab 15 Jahren.
- 5 mg Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 6 und 14 Jahren, und
- 4 mg Kautabletten bei 851 pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren.

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien häufig (> 1/100 bis < 1/10) bei Patienten unter Behandlung mit Montelukast und mit höherer Inzidenz als bei Patienten unter Placebo berichtet.

Siehe Tabelle

In den Verlängerungsphasen klinischer Prüfungen mit limitierter Patientenzahl über die

Organsystem	Erwachsene Patienten ab 15 Jahren (zwei zwölfwöchige Studien, n = 795)	Pädiatrische Patienten von 6 bis 14 Jahren (eine achtwöchige Studie, n = 201) (zwei 56-wöchige Studien, n = 615)	Pädiatrische Patienten von 2 bis 5 Jahren (eine zwölfwöchige Studie, n = 461) (eine 48-wöchige Studie, n = 278)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen		Bauchschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Durstgefühl

Dauer von bis zu zwei Jahren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für pädiatrische Patienten zwischen 6 und 14 Jahren kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

Insgesamt wurden 502 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren über mindestens drei Monate, 338 über sechs Monate oder länger und 534 Patienten über 12 Monate oder länger mit Montelukast behandelt. Auch bei diesen Patienten änderte sich das Sicherheitsprofil nicht.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet:

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Infektion der oberen Atemwege.

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Erhöhte Blutungsneigung.

### Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, eosinophile Leberinfiltrate.

### Psychiatrische Erkrankungen

Ungewöhnliche Träume einschließlich Alpträume, Halluzinationen, Insomnia, Somnambulismus, Erregbarkeit, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressives oder ablehnendes Verhalten, Tremor, Depression, suizidale Gedanken und Handlungen (Suizidalität) in sehr seltenen Fällen.

### Erkrankungen des Nervensystems

Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypoästhesie, Krampfanfälle.

### Herzerkrankungen

Palpitationen.

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Epistaxis.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT, AST), Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Formen der Hepatitis).

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioödem, Bluterguss, Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag, Erythema nodosum.

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme, Pyrexie.

In sehr seltenen Fällen wurde bei Asthmatikern unter der Behandlung mit Montelukast über das Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms (CSS) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.9 Überdosierung

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Im Rahmen klinischer Prüfungen bei chronischem Asthma wurde Montelukast erwachsenen Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen und in Kurzzeitstudien in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag über etwa eine Woche verabreicht. Dabei wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien mit Montelukast wurden Fälle von akuter Überdosierung berichtet. Dabei handelt es sich um Berichte über Erwachsene und Kinder mit Dosen bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg bei einem 42 Monate alten Kind). Die beobachteten klinischen und Laborparameter entsprachen dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen und Kindern. In der Mehrzahl der berichteten Fälle von Überdosierung wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und betrafen Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durstgefühl, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

Es ist nicht bekannt, ob Montelukast mittels Peritoneal- oder Hämodialyse dialysierbar ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, Leukotrienrezeptor-Antagonisten

ATC-Code: R03DC03

# Montelukast acis® 4 mg Kautabletten

Cysteinyl-Leukotriene (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sind wirksame entzündungsfördernde Eikosanoide, die von verschiedenen Zellen, einschließlich Mastzellen und eosinophilen Granulozyten, freigesetzt werden. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den menschlichen Atemwegen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrienrezeptoren (CysLT<sub>1</sub>) und führen dort u. A. zur Verengung der Bronchien (Bronchokonstriktion), Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an den CysLT<sub>1</sub>-Rezeptor bindet. In klinischen Studien bewirkte Montelukast bereits in Dosen von 5 mg eine Hemmung der durch inhaliertes LTD<sub>4</sub> hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von zwei Stunden nachweisbar. Der bronchodilatierende Effekt eines  $\beta$ -Agonisten erwies sich als additiv zur Wirkung von Montelukast. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Verminderung der Zahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie führte die Behandlung mit Montelukast zu einer signifikanten Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum). Bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 14 Jahren bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Verminderung der Zahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut und gleichzeitig eine Besserung der Asthmasymptomatik.

In klinischen Studien mit Erwachsenen konnte bei Gabe von 10 mg Montelukast einmal täglich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Besserung des forcierten expiratorischen Volumens (FEV<sub>1</sub>) am Morgen (10,4% vs. 2,7% Veränderung gegenüber Studienbeginn), der maximalen expiratorischen Atemflussrate (PEF) am Morgen (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung gegenüber Studienbeginn) und ein signifikanter Rückgang des Gesamtbedarfs an  $\beta$ -Agonisten (–26,1% vs. –4,6% Veränderung gegenüber Studienbeginn) erzielt werden. Ferner beurteilten die Patienten die Besserung der Asthmasymptomatik unter Montelukast tagsüber und nachts signifikant günstiger als unter Placebo.

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die klinische Wirkung inhalativer Kortikosteroide mit Montelukast verstärkt werden kann (% Veränderung gegenüber Studienbeginn für inhalatives Beclometason 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 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) ließ sich für Montelukast zwar ein rascheres initiales Ansprechen auf die Therapie nachweisen, doch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt

größer (% Veränderung gegenüber Studienbeginn für Montelukast vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs. 13,30% 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. So erzielten 50% der mit Beclometason und 42% der mit Montelukast behandelten Patienten eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> von ca. 11% und mehr gegenüber Studienbeginn.

In einer zwölfwöchigen placebokontrollierten Studie an Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren führte die Gabe von 4 mg Montelukast einmal täglich im Vergleich zu Placebo zur Besserung der asthmaspezifischen Zielparame-ter, unabhängig von einer Controller-Begleittherapie (Kortikosteroide oder Natriumcromoglykat inhalativ bzw. mittels Vernebler). Sechzig Prozent der Patienten erhielten keine Controller-Therapie. Montelukast verbesserte im Vergleich zu Placebo die Asthmasymptomatik (Husten, pfeifende Atemgeräusche, erschwerte Atmung und Einschränkung der Aktivität) sowohl tagsüber als auch während der Nacht. Ebenso führte Montelukast im Vergleich zu Placebo zur Senkung des bedarfsgesteuerten Verbrauchs an  $\beta$ -Agonisten und der Anwendung von Kortikosteroiden als Notfallmedikation bei einer Verschlechterung des Asthmas. Patienten, die mit Montelukast behandelt wurden, verzeichneten mehr Tage ohne Asthmapeschwerden als Patienten, die das Placebo erhielten. Ein Behandlungseffekt trat bereits nach Einnahme der ersten Dosis ein.

In einer zwölfmonatigen, placebokontrollierten Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit leichtem Asthma und episodischen Exazerbationen führte die Gabe von 4 mg Montelukast einmal täglich im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Senkung der jährlichen Rate von Asthma-Exazerbationsepisoden (EE) (1,60 EE vs. 2,34 EE), [EE definiert als  $\geq 3$  aufeinander folgende Tage mit tagsüber auftretenden Symptomen, die eine Anwendung von  $\beta$ -Agonisten oder Kortikosteroiden (oral oder inhalativ) oder eine stationäre Behandlung wegen Asthma erforderlich machten]. Die prozentuale Senkung der jährlichen Rate von EE betrug 31,9% (95%-KI 16,9, 44,1).

Im Rahmen einer achtwöchigen Studie mit pädiatrischen Patienten von 6 bis 14 Jahren führte die Gabe von 5 mg Montelukast einmal täglich im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Besserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>: 8,71% vs. 4,16% Veränderung gegenüber Studienbeginn; morgendliche PEF 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung gegenüber Studienbeginn) und zu einem Rückgang des Bedarfs an  $\beta$ -Agonisten (–11,7% vs. +8,2% Veränderung gegenüber Studienbeginn).

In einer zwölfmonatigen Studie mit pädiatrischen Patienten von 6 bis 14 Jahren mit leichtem chronischem Asthma, in der die Wirksamkeit von Montelukast mit inhalativem Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen wurde, erwies sich Montelukast im Hinblick auf die Steigerung des Prozentsatzes der Tage, an denen keine Notfallmedi-

kation benötigt wurde (primärer Endpunkt), gegenüber Fluticason als nicht unterlegen. Im Durchschnitt wurde der Prozentsatz der Tage, an denen keine Notfallmedikation benötigt wurde, über den zwölfmonatigen Behandlungszeitraum hinweg in der Montelukast-Gruppe von 61,6 auf 84,0 und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 to 86,7 gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least Square] means) für die Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Notfallmedikation statistisch signifikant (–2,8 bei einem 95%-KI von –4,7, –0,9), lag jedoch innerhalb der vordefinierten Grenzen für klinische Nicht-Unterlegenheit. Sowohl Montelukast als auch Fluticason bewirkten über den zwölfmonatigen Behandlungszeitraum hinweg außerdem eine Besserung der sekundären Variablen der Asthmakontrolle:

- Das FEV<sub>1</sub> erhöhte sich in der Montelukast-Gruppe von 1,83 l auf 2,09 l und in der Fluticason-Gruppe von 1,85 l auf 2,14 l. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der FEV<sub>1</sub>-Erhöhung lag bei –0,02 l (95%-KI: –0,06, 0,02). Der mittlere Anstieg in % des FEV<sub>1</sub>-Sollwertes gegenüber Studienbeginn betrug 0,6% unter Montelukast und 2,7% unter Fluticason. Der Unterschied in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte für die Veränderung in % des FEV<sub>1</sub>-Sollwertes gegenüber Studienbeginn betrug –2,2% (95%-KI: –3,6, –0,7).
- Der Prozentsatz der Tage mit Anwendung von  $\beta$ -Agonisten sank von 38,0 auf 15,4 in der Montelukast-Gruppe und von 38,5 auf 12,8 in der Fluticason-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte für den Prozentsatz der Tage mit Anwendung von  $\beta$ -Agonisten betrug 2,7 (95%-KI: 0,9, 4,5).
- Der prozentuale Anteil der Patienten mit Asthmaanfällen (Asthmaanfall definiert als eine Phase sich verschlechternden Asthmas, die eine Behandlung mit oralen Steroiden, eine ungeplante Arztkonsultation, eine Inanspruchnahme des Notdienstes oder eine stationäre Behandlung erforderlich macht) betrug 32,2 in der Montelukast-Gruppe und 25,6 in der Fluticason-Gruppe; die Odds Ratio (95%-KI) war signifikant und entsprach 1,38 (1,04, 1,84).
- Der prozentuale Anteil der Patienten mit systemischer (vorwiegend oraler) Anwendung von Kortikosteroiden während der Studiendauer betrug 17,8% unter Montelukast und 10,5% unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte lag bei 7,3% (95%-KI: 2,9, 11,7).

In einer zwölfwöchigen Studie mit Erwachsenen war ein signifikanter Rückgang der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (EIB, Exercise-Induced Bronchoconstriction) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV<sub>1</sub>: 22,33% für Montelukast vs. 32,40% für 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

# Montelukast acis® 4 mg Kautabletten

über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer hinweg unverändert bestehen. Ein Rückgang der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie mit Kindern zwischen 6 und 14 Jahren gezeigt 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 gegenüber Acetylsalicylsäure sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich inhalative und/oder orale Kortikosteroide erhielten, konnte unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle erreicht werden (FEV<sub>1</sub>: 8,55% vs. -1,74% Veränderung gegenüber Studienbeginn und Rückgang des Gesamtbedarfs an  $\beta$ -Agonisten: -27,78% vs. 2,09% Veränderung gegenüber Studienbeginn).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10-mg-Filtablette wird die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) bei nüchternen Erwachsenen drei Stunden ( $T_{max}$ ) nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt 64%. Die orale Bioverfügbarkeit und  $C_{max}$  bleiben von einer normalen Mahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Prüfungen, die dem Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dienten, wurde die 10-mg-Filtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Für die 5-mg-Kautablette wird  $C_{max}$  bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von zwei Stunden nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit liegt bei 73% und sinkt durch eine normale Mahlzeit auf 63%.

Nach Gabe der 4-mg-Kautablette an Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren im nüchternen Zustand wird  $C_{max}$  zwei Stunden nach der Einnahme erreicht. Die mittlere  $C_{max}$  liegt um 66% höher und die mittlere  $C_{min}$  dagegen niedriger als bei Erwachsenen nach Einnahme einer 10-mg-Tablette.

### Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99% an Plasmaproteinen gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady State durchschnittlich 8–11 Liter. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast weisen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Darüber hinaus erwiesen sich die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Verabreichung in allen anderen Geweben als minimal.

### Biotransformation

Montelukast wird in großem Umfang verstoffwechselt. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast im Steady State sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern unterhalb der Nachweisgrenze.

In-vitro-Untersuchungen an Mikrosomen der menschlichen Leber weisen auf eine Betei-

ligung von Cytochrom P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast hin. Auf der Grundlage weiterer Ergebnisse aus in-vitro-Untersuchungen an menschlichen Leber-Mikrosomen werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 durch therapeutische Plasmakonzentrationen von Montelukast 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 in Verbindung mit den Schätzungen der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich über die Galle ausgeschieden werden.

### Spezielle Charakteristika bei Patienten

Für ältere Patienten oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit Niereninsuffizienz wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass für Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score >9) liegen noch keine pharmakokinetischen Daten von Montelukast vor.

Unter hohen Dosen von Montelukast (20- und 60-fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Plasmakonzentration von Theophyllin zu beobachten. Dieser Effekt trat bei Verabreichung der empfohlenen Dosis von 10 mg einmal täglich nicht ein.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige biochemische Veränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Bei Tieren traten als Zeichen der toxischen Wirkung vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Diese Effekte wurden bei Dosierungen beobachtet, die über dem 17-fachen der bei klinischer Dosis beobachteten systemischen Exposition lagen. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag auf (entsprechend dem >232-fachen der systemischen Exposition bei therapeutischer Dosierung). In tierexperimentellen Untersuchungen beeinträchtigte Montelukast bei einer systemischen Exposition, welche die systemische Exposition nach therapeutischer Dosis um mehr als das 24-fache überstieg, weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung. Bei Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit weiblicher Ratten bei Dosen von 200 mg/kg/Tag (ent-

sprechend dem >69-fachen der systemischen Exposition bei therapeutischer Dosierung) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Tieren. Dabei lag die systemische Exposition über dem 24-fachen der systemischen Exposition nach therapeutischer Dosis. Bei Ratten wurden keine abnormen Veränderungen beobachtet. Montelukast passiert nachweislich die Plazentaschranke und geht bei Tieren in die Muttermilch über.

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

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

Montelukast wirkte in In-vitro- und In-vivo-Tests weder mutagen, noch führte es bei Nagetieren zur Entstehung von Tumoren.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose (5,0–16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen) (E 463)  
Croscarmellose-Natrium  
Kirscharoma, o.w.A.  
Aspartam (E 951)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in oPA/Al/PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln.

Packungsgrößen mit 14, 20, 28, 30, 50, 98 und 100 Kautabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH  
Lil-Dagover-Ring 7  
82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0  
Telefax: 089/44 23 246 66  
e-mail: info@acis.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

83976.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.12.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin