

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Aristo® 5 mg Kautabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 5 mg Montelukast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Aspartam (E 951) 1,5 mg pro Kautablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Rosafarbene, gesprenkelte, runde bikonvexe Kautabletten, ca. 9,5 mm, mit der Prägung „I“ auf einer Seite und „113“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Montelukast Aristo® kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfalle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Außerdem kann Montelukast Aristo® bei Patienten zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, das sich durch eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion auszeichnet.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche von 6–14 Jahren beträgt eine 5 mg Kautablette täglich am Abend. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von Montelukast Aristo® auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Therapie mit Montelukast Aristo® sowohl bei Beschwerdefreiheit, als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

Bei Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz muss keine Dosisanpassung erfolgen. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.

### Montelukast Aristo® 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 Asthmaanfalle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide 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 Asthmathherapie empfohlenen Stufenschemas geprüft werden. Die Wirksamkeit der Asthmathherapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

### Montelukast Aristo® und andere Behandlungsformen bei Asthma:

Wird Montelukast Aristo® als Zusatztherapie zu inhalativen Kortikosteroiden eingesetzt, sollte keine abrupte Umstellung von den inhalativen Kortikosteroiden auf eine Ersatztherapie mit Montelukast erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Für Patienten ab 15 Jahren ist Montelukast Aristo® 10 mg Filmtabletten erhältlich.

#### Kinder und Jugendliche

Montelukast Aristo® 4 mg Kautabletten ist erhältlich für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren.

#### Art der Anwendung

Montelukast Aristo® sollte eine Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind anzuweisen, oral angewendetes Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollten die vorgesehene Notfallmedikation stets griffbereit 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 Behandlung mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie beim Churg-Strauss-Syndrom auftreten. Dieses Krankheitsbild wird häufig mit systemischen Steroiden behandelt. Diese Fälle standen im Regelfall, aber nicht immer, mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie in Zusammenhang. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Verbindung stehen, 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 Behandlungsschema überprüft werden.

Montelukast Aristo® enthält Aspartam (E 951) als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie (0,842 mg Phenylalanin pro Dosis).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit anderen routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzten Therapien angewendet 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 (Ethinyloestradiol/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 insbesondere bei Kindern Vorsicht geboten, 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 die Metabolisierung von Arzneimitteln durch dieses Enzym hemmt (z. B. von 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 CYP 2C8, 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 CYP 2C8 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 CYP 2C8 (z. B. Trimethoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP 3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg in der systemischen Exposition von Montelukast.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zeigten im Hinblick auf 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 Aristo® und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

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

##### 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 Aristo® 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 wird nicht erwartet, dass Montelukast die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Allerdings wurde sehr selten von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien wie folgt untersucht:

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

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Asthmapatienten unter Monte-

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

lukast häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) und häufiger als unter Placebo berichtet.

Siehe Tabelle

Unter verlängerter Behandlung in klinischen Studien mit einer begrenzten Anzahl von Patienten über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 14 Jahren änderte sich das Sicherheitsprofil nicht.

##### Anwendungsbeobachtung

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung berichtete Nebenwirkungen sind in der Tabelle auf Seite 3 nach Systemorganklasse und spezifischem Nebenwirkungsbegriff aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien wurden auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen

#### 4.9 Überdosierung

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Im Rahmen klinischer Prüfungen bei persistierendem Asthma wurde Montelukast 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. Dabei sind keine klinisch relevanten Nebenwirkungen aufgetreten.

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 dialysierbar ist (weder für die Peritoneal-, noch die Hämedialyse liegen Daten vor).

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonisten  
ATC-Code: R03DC03

##### Wirkmechanismus

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 asthma-begünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort u. a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

Montelukast ist 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 additiven Effekt der bronchospasmolytischen Wirkung von  $\beta$ -Agonisten zu der von Montelukast. Die Therapie mit Montelukast hemmte sowohl die Früh- als auch Spätreaktion nach Allergenprovokation. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der Anzahl eosinophiler 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) und im peripheren Blut bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik nachzuweisen.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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-

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie*	Nebenwirkungsbegriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege†
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	erhöhte Blutungsneigung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie
	Sehr selten	eosinophile Infiltration der Leber
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Insomnie, Somnambulismus, Reizbarkeit, Angstzustände, Ruhelosigkeit, Agitiertheit einschließlich aggressiven Verhaltens oder Feindseligkeit, Depression
	Selten	Tremor
	Sehr selten	Halluzinationen, Desorientiertheit, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Anfall
Herzerkrankungen	Selten	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Epistaxis
	Sehr selten	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit*, Erbrechen*, Durchfall*
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT, AST)
	Sehr selten	Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Leberschädigung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Exanthem†
	Gelegentlich	Blutergussbildung, Urtikaria, Juckreiz
	Selten	Angioödem
	Sehr selten	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Pyrexie‡
	Gelegentlich	Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme

\* Häufigkeitskategorie: Definiert für jeden Nebenwirkungsbegriff anhand der in der klinischen Studiendatenbank berichteten 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 ( $< 1/10.000$ ).

† Diese Nebenwirkung, die in klinischen Studien bei den mit Montelukast behandelten Patienten sehr häufig berichtet wurde, wurde bei den Patienten, die Placebo erhielten, ebenfalls sehr häufig berichtet.

‡ Diese Nebenwirkung, die in klinischen Studien bei den mit Montelukast behandelten Patienten häufig berichtet wurde, wurde bei den Patienten, die Placebo erhielten, ebenfalls häufig berichtet.

Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an  $\beta$ -Agonisten ( $-26,1\%$  vs.  $-4,6\%$  Veränderung zum Ausgangswert). Die Patienten beurteilten die Verbesserung der Asthmasymptomatik tagsüber und während der Nacht unter Montelukast signifikant günstiger als unter Placebo.

In Studien an Erwachsenen wurde gezeigt, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt wird (% Veränderung zum Ausgangswert

von inhalativem Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 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) zeigte sich für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 7,49% vs. 13,3% bzw. Bedarf an  $\beta$ -Ago-

nisten:  $-28,28\%$  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 im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV1 von ca. 11% und mehr.

#### Kinder und Jugendliche

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 (FEV1: 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 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 Square] 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:

- FEV1 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 FEV1-Erhöhung betrug  $-0,021$  (95% KI:  $-0,06$ ;  $0,02$ ). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in % des FEV1-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 FEV1-Sollwertes war  $-2,2\%$  (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 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 FEV1: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV1 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 nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV1: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV1 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 (FEV1: 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 Filmtablette wird der mittlere Plasmaspitzen Spiegel ( $C_{max}$ ) bei nüchternen Erwachsenen 3 Stunden ( $T_{max}$ ) nach der Einnahme erreicht. Die bei durchschnittlich 64 % liegende orale Bioverfügbarkeit und  $C_{max}$  bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Prüfungen, die dem Nachweis der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit bzw. Verträglichkeit dienten, wurde die 10 mg Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Für die 5 mg Kautablette wird  $C_{max}$  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 Liter. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast zeigten einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke. Zudem waren die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Gabe in allen anderen Geweben minimal.

### Biotransformation

Montelukast wird in großem Umfang metabolisiert. 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.

*In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten, dass die Cytochrome P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast beteiligt sind. Weitere *in-vitro*-Befunde an Mikrosomen der menschlichen Leber zeigten, dass Montelukast in therapeutischen Plasmakonzentrationen die Cytochrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 nicht hemmt. 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 wieder gefunden. Diese Ergebnisse und die Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich bilär ausgeschieden werden.

### Besondere Patientengruppen

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

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden reversible, geringfügige Laborwertveränderungen von ALT, Glukose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts 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 ab 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 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 Ossifikation beobachtet, als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die systemische Exposition lag dabei 24-fach über der therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Anomalitäten 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 Körpergewicht (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 (basierend auf einem Körpergewicht eines erwachsenen Patienten 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 Tumore.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)  
Croscarmellose-Natrium  
Hyprolose  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Mikrokristalline Cellulose  
Aspartam (E 951)  
Kirsch-Aroma  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.

Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 20 N1, 28 N1, 30, 50 N2, 56, 84, 90, 98 N3, 100 N3, 140 und 200 Kautabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin  
Tel.: + 49 30 71094-4200  
Fax: + 49 30 71094-4250

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

89313.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. Juni 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

04.2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin