

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast dura 10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 10 mg Montelukast als Montelukast-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
Eine Filmtablette enthält 0,0028 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten mit der Prägung ‚MO‘ über ‚10‘ auf der einen und ‚M‘ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast dura ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei 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. Bei den Patienten, für die Montelukast dura bei Asthma angezeigt ist, können die Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Montelukast dura ist auch angezeigt zur Vorbeugung von Belastungsasthma, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Montelukast dura 10 mg Filmtabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit allergischer Rhinitis und Asthma beträgt eine 10 mg-Filmtablette täglich am Abend.

Montelukast dura sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln mit demselben Wirkstoff (Montelukast) angewendet werden.

**Allgemeine Hinweise:** Die Wirkung von Montelukast auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Montelukast dura kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

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

### Kinder und Jugendliche

Geben Sie Montelukast dura 10 mg Filmtabletten keinen Kindern unter 15 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast 10 mg Filmtabletten ist für Kinder unter 15 Jahren nicht nachgewiesen.

Es stehen andere Darreichungsformen von Montelukast und andere Wirkstärken zur Verfügung. Zur Behandlung von Kindern von 2 bis 5 Jahren und 6 bis 14 Jahren stehen Kautabletten mit 4 mg respektive 5 mg Montelukast zur Verfügung. Ein Granulat mit 4 mg steht möglicherweise als Darreichungsform für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren zur Verfügung.

### Montelukast dura und andere Behandlungsformen bei Asthma:

Wenn die Behandlung mit Montelukast als Zusatzbehandlung zu einem inhalativen Kortikosteroid angewendet wird, sollte nicht abrupt erstzweise auf inhalative Kortikosteroide umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Montelukast kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Montelukast, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Patienten sind anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollten eine geeignete Notfallmedikation stets 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 manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert.

Obwohl ein ursächlicher Zusammenhang mit Leukotrien-Rezeptorantagonismus nicht bestätigt wurde, sollten Ärzte 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.

Die Behandlung mit Montelukast ändert nichts daran, dass Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma vermeiden sollten, Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antiphlogistika einzunehmen.

Nach der Einnahme von Montelukast wurden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern neuropsychiatrische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Ärzte sollen auf neuropsychiatrische Ereignisse achten. Patienten und/oder Pflegepersonal sollen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, wenn derartige Veränderungen auftreten. Die Fortführung einer Therapie mit Montelukast soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch verschreibende Personen erfolgen, wenn derartige Ereignisse auftreten.

Montelukast dura enthält Gelborange S, Aluminiumsalz (E110) (s. Nebenwirkungen).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzten Therapien angewendet werden. In Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln 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 Gabe von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch CYP 3A4, 2C8 und 2C9 metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, welche die Aktivität von CYP 3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP 2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP 2C8 metabolisierte Arzneimittel) zeigten, dass Montelukast CYP 2C8 *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 CYP 2C8, 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

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 dura und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

Montelukast dura 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/Metaboliten in die menschliche Muttermilch abgegeben werden.

Montelukast dura 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

Montelukast hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde 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
- 10 mg Filmtabletten bei ca. 400 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit saisonaler allergischer Rhinitis und Asthma
- 5 mg Kautabletten bei ca. 1.750 Kindern zwischen 6 und 14 Jahren mit Asthma

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

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

Systemorganklasse	Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (zwei 12-wöchige Studien; n = 795)	Kinder und Jugendliche 6 bis 14 Jahre alt (eine 8-wöchige Studie; n = 201) (zwei 56-wöchige Studien; n = 615)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in der Tabelle auf Seite 3 nach Organklassen und Nebenwirkungen aufgelistet. Die Häufigkeitskategorie wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

##### 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

Im Rahmen klinischer Prüfungen bei Patienten mit chronischem Asthma wurde Montelukast in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag ca. eine Woche lang gegeben. 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 beobachteten klinischen Befunde und Laborbefunde entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

##### Symptome einer Überdosierung

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

##### Maßnahmen bei einer Überdosierung

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

#### 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> und 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 Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT). Der CysLT-Typ-1-Rezeptor (CysLT<sub>1</sub>) findet sich in den Atemwegen des Menschen (einschließlich der glatten Muskelzellen und der Makrophagen) und anderen proinflammatorischen Zellen (u. a. eosinophile Granulozyten und bestimmte Knochenmarkstammzellen). CysLTs wurden mit der Pathophysiologie von Asthma und allergischer Rhinitis in Zusammenhang gebracht. Bei Asthma gehören zu den leukotrienvermittelten Wirkungen u. a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten. CysLTs werden bei der allergischen Rhinitis nach der Allergenexposition von der Nasenschleimhaut sowohl während der Früh- als auch der Spätreaktion freigesetzt und stehen in Zusammenhang mit Symptomen der allergischen Rhinitis. Es wurde gezeigt, dass eine intranasale Provokation mit CysLTs den nasalen Atemwegswiderstand erhöht und die Symptome der nasalen Obstruktion verstärkt.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

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 bronchospasmodischen 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) und im peripheren Blut bei gleichzeitiger Verbesserung der asthmaspezifischen Zielkriterien nachzuweisen.

Systemorganklasse	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
Psychiatrische Erkrankungen	Abnorme Träume einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Ängstlichkeit, Agitation einschließlich aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor <sup>§</sup> )	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidale Gedanken und Handlungen (Suizidalität), Dysphemie	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzkrankungen	Palpitationen	Selten
Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen	Nasenbluten	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), Pulmonale Eosinophilie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall <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 cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Formen von Leberschädigung)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag <sup>‡</sup>	Häufig
	Bluterguss, Nesselsucht, Juckreiz	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	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 (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000).

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

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

§ Häufigkeitsangabe: Selten

#### 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-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). 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 Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β-Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg 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 (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast

vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an β-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 im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> von ca. 11 % und mehr.

In einer klinischen Studie bewirkten 10 mg-Montelukast-Tabletten einmal täglich bei Asthmapatienten (Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren) mit saisonaler allergischer Rhinitis im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des täglichen Symptomen-Scores von Rhinitisbeschwerden. Der tägliche Symptomen-Score von Rhinitisbeschwerden ist der Durchschnitt des Symptomen-Scores von Nasenbeschwerden am Tag (Mittelwert aus Nasenobstruktion, Rhinorrhö, Niesen und Nasenjucken) und des Symptomen-Scores in der Nacht (Mittelwert aus Nasenobstruktion beim Aufwachen, Einschlafschwierigkeiten und mehrmaligem Aufwachen in der Nacht). Die allgemeine Beurteilung der allergischen Rhinitis durch die Patienten und Ärzte wurde im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert. Die Beurteilung der Wirksamkeit bei Asthma war kein Primärziel dieser Studie.

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 β-Agonisten (-11,7 % vs. +8,2 % Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

In einer 12-wöchigen 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 12-wöchige Studiendauer unverändert bestehen. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern 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 β-Agonisten: -27,78 % vs. 2,09 % Veränderung zum Ausgangswert).



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10 mg-Filmtablette wird der mittlere Plasmaspitzenpiegel ( $C_{max}$ ) 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. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Montelukast wurden in klinischen Prüfungen nachgewiesen, in denen die 10 mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wurde.

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 l. Untersuchungen 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.

### Biotransformation

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 CYP 3A4 und 2C9 einen geringfügigen Beitrag zur Metabolisierung leisten, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP 3A4, bei gesunden Testpersonen, die 10 mg Montelukast täglich erhielten, keine pharmakokinetischen Variablen von Montelukast, veränderte. 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 gegebenen 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 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 keine pharmakokinetischen Daten von Montelukast vor.

Unter hohen Dosierungen von Montelukast (20- und 60fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beobachten. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von einmal täglich 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, die reversibel waren. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Dies wurde bei Dosierungen, die über dem 17fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232fachen 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 24fache 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 (> 69fache 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 24fachen der einer therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten 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), der höchsten geprüften Dosis, keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000fachen 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. > 200fach 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

Tablettenkern:  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Natriumdodecylsulfat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:  
Polydextrose  
Titandioxid  
Hypromellose  
Triacetin  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Macrogol 400  
Macrogol 800  
Gelborange S, Aluminiumsalz (E110)

### 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

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in einer Faltschachtel mit 10, 20, 50 und 100 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

77238.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.09.2010/30.07.2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt