# Montelukast Actavis 10 mg-Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 10 mg Montelukast.
***Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung***: Lactose-Monohydrat 90,7 mg pro Tablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette.
Beige, quadratische, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „M“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Actavis ist angezeigt als zusätzliche Behandlung bei Asthmapatienten im Alter von 15 Jahren und älter, deren leichtes bis mäßiges persistierendes Asthma mit inhalativen Kortikosteroiden und mit „bedarfsmäßigem“ Gebrauch kurz wirksamer β-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei solchen Asthmapatienten von 15 Jahren oder älter, bei denen Montelukast Actavis zur Asthmabehandlung angezeigt ist, kann Montelukast Actavis auch zu einer Linderung der Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis verwendet werden.
Montelukast Actavis ist darüber hinaus angezeigt zur Asthmaprophylaxe bei Patienten ab einem Alter von 15 Jahren, wenn als Leitsymptom eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion auftritt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Art der Anwendung***
Die Tabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.
***Dosierung***
Die Dosierung für Patienten über 15 Jahren, die unter Asthma oder unter Asthma mit begleitender saisonaler allergischer Rhinitis leiden, beträgt eine 10-mg-Tablette, einzunehmen am Abend.
***Allgemeine Empfehlungen:***
Die therapeutische Wirkung von Montelukast Actavis auf Parameter der Asthmakontrolle tritt innerhalb eines Tages ein. Montelukast Actavis kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, Montelukast Actavis auch dann weiter einzunehmen, wenn das Asthma unter Kontrolle ist oder Verschlechterungen auftreten. Montelukast Actavis darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff, Montelukast, verwendet werden.
Montelukast Actvis kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
Eine Anpassung der Dosierung bei älteren Patienten, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich. Zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Die Dosierung ist bei männlichen und weiblichen Patienten identisch.
***Behandlung mit Montelukast Actavis in Verbindung mit anderen Asthmatherapien***
Montelukast Actavis kann zu einem bestehenden Behandlungsschema eines Patienten hinzugefügt werden.
Wenn die Behandlung mit Montelukast Actavis als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, soll von einem inhalativen Kortikosteroid nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast Actavis umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).
***Kinder***
Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahre stehen möglicherweise andere Stärken und Darreichungsformen von Montelukast zur Verfügung.
Für Kinder im Alter von 6–14 Jahren sind 5-mg-Kautabletten verfügbar.
Für Kinder im Alter von 2–5 Jahren sind 4-mg-Kautabletten verfügbar.
Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren ist ein 4-mg-Granulat (oral) verfügbar.

### 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

Bei sehr jungen Kindern (6 Monate bis 2 Jahre) muss die Diagnose eines persistierenden Asthmas von einem Kinderarzt oder Pulmologen erstellt werden.
Die Patienten sind anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollen eine geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls soll ein kurz wirksamer inhalativer ß-Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, soll er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.
Montelukast darf nicht abrupt als Ersatz für inhalative oder orale Kortikosteroide eingesetzt 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 Antiasthmatika, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie beim 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. Eine kausale Beziehung zu Leukotrien- Rezeptorantagonisten wurde bisher nicht nachgewiesen, aber Ärzte müssen 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, müssen erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.
Aspirin-sensitive Asthmatiker müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast jegliche Einnahme von Aspirin oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika vermeiden.
Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp- Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.
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.
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 Interaktionsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition mit Montelukast um das 4,4fache. Es ist keine routinemäßige Dosisanpassung von Montelukast bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil oder anderen potenten Inhibitoren von CYP 2C8 erforderlich, der Arzt soll sich jedoch bewusst sein, dass es möglicherweise zu einem gesteigerten Auftreten von Nebenwirkungen kommen kann.
Basierend auf In vitro Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP2C8 (wie 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 mit 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 und Missbildungen (z.B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.
Montelukast Actavis 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 Actavis 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.

### 4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien bei Patienten mit ***persistierendem Asthma*** wie folgt untersucht:

- 10-mg-Filmtablette bei etwa 4.000 erwachsenen Asthmapatienten im Alter von 15 Jahren oder älter.
- 10-mg-Filmtablette bei etwa 400 erwachsenen Asthmapatienten (15 Jahre oder älter) mit saisonaler allergischer Rhinitis.
- 5-mg-Kautablette bei etwa 1.750 pädiatrischen Asthmapatienten im Alter von 6 - 14 Jahren.
- 4-mg-Kautablette bei 851 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 - 5 Jahren.
- 4-mg-Granulat bei 175 pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren

Montelukast wurde in klinischen Studien bei Patienten mit ***intermittierendem Asthma*** wie folgt untersucht:

- 4-mg-Granulat und 4-mg-Kautabletten bei 1038 pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren

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

| ***Organsystem*** | Erwachsene und Jugendliche 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) | Pädiatrische Patienten 2 – 5 Jahre (eine 12- wöchige Studie, n = 461) (eine 48-wöchige Studie, n = 278) | Pädiatrische Patienten 6 Monate–2Jahre (eine 6-wöchige Studie, n = 175) |
|---|---|---|---|---|
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Kopfschmerzen | Kopfschmerzen | | |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | | | | Asthma |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Bauchschmerzen | | Bauchschmerzen | Diarrhö |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | | | | Ekzematöse Dermatitis, Ausschlag |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | | | Durst | |

In den Verlängerungsphasen klinischer Prüfungen mit einer reduzierten Patientenzahl (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.

Insgesamt wurden 502 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate lang, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.

Das Sicherheitsprofil für pädiatrische Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren änderte sich während der bis zu 3 Monate dauernden Behandlung nicht.

***Erfahrungen nach Markteinführung***

Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend der Systemorganklasse und ihrer spezifischen Bezeichnung gelistet. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Erfahrungen aus relevanten klinischen Studien.

| ***Systemorganklasse*** | ***Bezeichnung der Nebenwirkung*** | ***Häufigkeitsangabe**** |
|---|---|---|
| ***Erkrankungen*** | Infektion der oberen Atemwege† | Sehr häufig |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Erhöhte Blutungsneigung | Selten |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie | Gelegentlich |
| | Eosinophile Leberinfiltrate | Sehr selten |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | Verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitation einschließlich aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Unruhe und Tremor**) | Gelegentlich |
| | Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung | Selten |
| | Halluzinationen, Orientierungsstörung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität) | Sehr selten |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Schwindelgefühl, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle | Gelegentlich |
| ***Herzerkrankungen*** | Palpitationen | Selten |

| | | |
|---|---|---|
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | Nasenbluten | Gelegentlich |
| | Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4) | Sehr selten |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Diarrhö‡, Übelkeit‡, Erbrechen‡ | Häufig |
| | Mundtrockenheit, Dyspepsie | Gelegentlich |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | Erhöhung der Serum- Transaminasen (ALT [GOT] und AST [GPT]) | Häufig |
| | Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Leberschäden) | Sehr selten |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Ausschlag‡ | Häufig |
| | Bluterguss, Urtikaria, Pruritus | Gelegentlich |
| | Angioödem | Selten |
| | Erythema nodosum, Erythema multiforme | Sehr selten |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe | Gelegentlich |
| ***Allgemeine Erkrankungen und*** | Fieber‡ | Häufig |
| ***Beschwerden am Verabreichungsort*** | Schwäche/Fatigue, Unwohlsein, Ödeme | Gelegentlich |

* Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete Häufigkeit: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

** Häufigkeit: selten

† 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.

***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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 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: Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
ATC-Code: R03DC03

Die Cysteinyl-Leukotriene ($LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$) sind potente Entzündungsmediatoren (Eicosanoide), die aus verschiedenen Zellen, einschließlich Mastzellen und Eosinophilen, freigesetzt werden. Diese wichtigen proasthmatischen Mediatoren binden sich an die Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT). Der $CysLT_1$-

Rezeptor findet sich in den menschlichen Atemwegen (einschließlich Zellen der glatten Atemwegsmuskulatur und Atemwegs-Makrophagen) und auf anderen proinflammatorischen Zellen (einschließlich Eosinophile und bestimmte myeloische Stammzellen). CysLTs werden mit der Pathophysiologie von Asthma und allergischer Rhinitis in Verbindung gebracht. Bei Asthma gehören Bronchokonstriktion, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und die Rekrutierung von Eosinophilen zu den Leukotrien-vermittelten Effekten. Bei der allergischen Rhinitis werden CysLTs sowohl im Rahmen der frühen als auch der späten Reaktionen nach Allergenexposition aus der Nasenschleimhaut freigesetzt und mit Symptomen der allergischen Rhinitis in Verbindung gebracht. Es wurde gezeigt, dass eine intranasale Exposition mit CysLTs zu einem erhöhten Atemwegswiderstand in der Nase sowie zu Symptomen einer nasalen Obstruktion führt.
Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an $CysLT_1$-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch $LTD_4$ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Hierbei handelt es sich um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von ß-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 separaten Studie verringerte die Behandlung mit Montelukast die Anzahl der Eosinophilen in den Atemwegen (gemessen im Sputum) und im peripheren Blut signifikant und verbesserte gleichzeitig das klinische Asthmabild.
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 exspiratorisches Volumen (FEV1) 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 ß-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 FEV1: 5,43% vs. 1,04% bzw. Bedarf an ß-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 FEV1: 7,49% vs. 13,3% bzw. Bedarf an ß-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 FEV1 von ca. 11% und mehr.
In einer klinischen Studie wurde Montelukast im Rahmen der symptomatischen Behandlung von saisonaler allergischer Rhinitis bei Erwachsenen im Alter ab 15 Jahren untersucht, die neben Asthma gleichzeitig unter saisonaler allergischer Rhinitis litten. In dieser Studie konnte im Vergleich zu Placebo unter Verabreichung von Montelukast (eine 10-mg-Tablette einmal täglich) eine statistisch signifikante Verbesserung (Daily Rhinitis Symptoms Score) gezeigt werden. Der ermittelte Punktwert (Daily Rhinitis Symptoms) war der Durchschnitt aus zwei Symptomskalen (tags/nachts): Daytime Nasal Symptoms (Mittelwert aus nasaler Obstruktion, Rhinorrhoe, Schnupfen, nasaler Juckreiz) und Nighttime Symptoms (Mittelwert aus nasaler Obstruktion beim Aufwachen, Einschlafproblemen und Aufwachen während der Nacht). Im Vergleich zu Placebo wurde die allergische Rhinitis durch Patienten und Ärzte generell als signifikant verbessert eingestuft. Die Beurteilung der Wirksamkeit bei Asthma war kein primäres Ziel 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 (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 ß-Agonisten (-11,7% vs. +8,2% Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.
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 ß-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 Plasmaspitzenspiegel ($C_{max}$) 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 Plasmaproteine 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.

***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.

In-vitro-Untersuchungen an Mikrosomen der menschlichen Leber weisen auf eine Beteiligung von Cytochrom P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast hin. 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 60fach 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 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$^2$ KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m$^2$ KOF bei Ratten) auch bei 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***

Mikrokristalline Cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat.

***Tablettenfilm***

Lactose-Monohydrat
Hypromellose 15cP
Titandioxid
Macrogol 4000
Gelbes Eisenoxid
Rotes Eisenoxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 30°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (OPA-Al-PVC/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

## 8. Zulassungsnummer

1–29252

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. Mai 2010 / 2. September 2015

## 10. Stand der Information

September 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.