

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

### Montelukast Heumann 10 mg Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10,4 mg Montelukast-Natrium, entsprechend 10 mg Montelukast.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Montelukast Heumann enthält 0,75 mg Aspartam pro Tablette.

Montelukast Heumann enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Tablette

Hellbraune, runde, bikonvexe, unbefilmte Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Heumann ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten ab 15 Jahren, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Corticoid 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 Heumann bei Asthma angezeigt ist, kann Montelukast Heumann auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma, oder mit Asthma und gleichzeitiger allergischer Rhinitis beträgt eine 10 mg-Tablette täglich am Abend.

#### Allgemeine Hinweise

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

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

## Montelukast Heumann und andere Behandlungsformen bei Asthma

Montelukast Heumann kann zusätzlich zu einer schon bestehenden Therapie angewendet werden.

#### Inhalative Corticosteroide

Die Behandlung mit Montelukast Heumann kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, wenn inhalative Corticosteroide und die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen  $\beta$ -Sympathomimetika keine ausreichende klinische Kontrolle erreichen. Von einem inhalativen Corticosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast Heumann umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

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

Für Kinder im Alter von 6–14 Jahren stehen 5 mg-Kautabletten zur Verfügung.

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

Für Kinder im Alter von 6 Monaten–5 Jahren steht ein 4 mg-Granulat zur Verfügung.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden (z. B. ein Glas Wasser).

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

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

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

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vasculitis wie beim 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 Corticoidtherapie assoziiert. Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonismus hergestellt werden konnte, 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.

Patienten mit ASS-Intoleranz-Syndrom müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nicht steroidal Antiphlogistika vermeiden.

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 Heumann soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verschreibenden Arzt erfolgen, wenn derartige Ereignisse auftreten.

#### Montelukast Heumann enthält Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die für Montelukast errechnete Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch Cytochrom P450 (CYP3A4, 2C8 und 2C9) metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht 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.

*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 und Repaglinid).

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Wechselwirkungs-

studie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition von Montelukast um das 4,4-Fache. Es ist keine routinemäßige Dosisanpassung von Montelukast bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil oder anderen potenten Inhibitoren von CYP2C8 erforderlich, aber der Arzt sollte sich über die Möglichkeit vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen bewusst sein.

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

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

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

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

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

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 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit Asthma

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studi-

en von Asthmapatienten unter Montelukast häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), und häufiger als unter Placebo berichtet.

Siehe Tabelle 1

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

**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

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

**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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

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.

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

Es liegen keine bestimmten Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast vor.

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

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonist, 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, asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort u. a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

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 bronchospasmolytischen Wirkung von  $\beta$ -Agonisten additiven Effekt. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung sowohl der Früh- als auch Spätreaktion nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als

**Tabelle 1**

Organsystem	Erwachsene + jugendliche 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)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	

Tabelle 2

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitsangabe*
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektion der oberen Atemwege <sup>†</sup>	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	erhöhte Blutungsneigung	Selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor <sup>§</sup> )	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Dysphemie	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel, Benommenheit Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
<b>Herzerkrankungen</b>	Palpitationen	Selten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), pulmonale Eosinophilie	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö <sup>‡</sup> , Übelkeit <sup>‡</sup> , Erbrechen <sup>‡</sup>	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GRP], AST [GOT])	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Formen von Leberschäden)	Sehr selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Ausschlag <sup>‡</sup>	Häufig
	Bluterguss, Nesselsucht, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000).

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

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

<sup>§</sup> Häufigkeitsangabe: Selten

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 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-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an β-Agonisten (- 26,1 % vs. - 4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Verbesserung der Asthmasymp-

tomatik 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 Corticoiden 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 (z. B. erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> von ca. 11 % und mehr).

Es wurde eine klinische Studie zur Beurteilung von Montelukast in der symptomatischen Behandlung der saisonalen Rhinitis bei erwachsenen und jugendlichen Asthmapatienten ab 15 Jahren mit gleichzeitiger saisonaler allergischer Rhinitis durchgeführt. In dieser Studie bewirkten 10 mg-Montelukast-Tabletten einmal täglich 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 zwölfwöchigen Studie an Erwachsenen war eine signifikante Reduktion der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (exercise induced bronchoconstriction, EIB) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV<sub>1</sub>: 22,33 % unter Montelukast vs.

32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV<sub>1</sub> vor Belastung: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert bestehen. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern 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 Asthma-patienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Corticoiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung asthma-spezifischer Zielkriterien im Vergleich zu Placebo erreicht werden (FEV<sub>1</sub>: 8,55 % vs. - 1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Bedarfs an  $\beta$ -Agonisten: - 27,78 % vs. 2,09 % Veränderung zum Ausgangswert).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

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

### Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaeiweiß gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady state durchschnittlich 8–11 l. 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 CYP3A4 und 2C9 einen geringfügigen Beitrag zur Metabolisierung leisten, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP3A4, bei gesunden Testpersonen, die

10 mg Montelukast täglich erhielten keine pharmakokinetischen Variablen von Montelukast, veränderte. Nach Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in vitro* erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

### Elimination

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

### Spezielle Charakteristika bei Patienten

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

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des 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 von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232-Fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis) auf. Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer therapeutischen Dosis um mehr als das 24-Fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit von weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (> 69-Fache der systemischen Exposition einer therapeutischen Dosis). In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die systemische Exposition lag dabei über

dem 24-Fachen der einer therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Anomalien beobachtet.

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

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

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

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

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421) (Ph. Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Aspartam (E 951)  
Kirsch-Aroma, 501027 AP0551 Firmenich  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Tabletten  
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

**HEUMANN PHARMA**  
GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50 · 90449 Nürnberg  
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:  
Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

**8. Zulassungsnummer**

78570.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20.12.2011  
Datum der letzten Verlängerung der  
Zulassung: 13.10.2015

**10. Stand der Information**

08/2019

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt