

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Montelukast Heumann 10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Aspartam (E 951) 1,5 mg pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Beigefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Heumann ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem chronischem Asthma, das mit inhalativen Kortikoiden nicht ausreichend kontrolliert und durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei asthmatischen Patienten, bei denen Montelukast Heumann für die Asthmabehandlung angezeigt ist, kann Montelukast Heumann auch eine Linderung der Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis bewirken. Außerdem kann Montelukast Heumann zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung für Jugendliche ab 15 Jahren sowie für Erwachsene, die an Asthma oder Asthma mit gleichzeitiger saisonaler allergischer Rhinitis leiden, beträgt eine 10 mg-Filmtablette einmal täglich am Abend.

Allgemeine Hinweise:

Die Wirkung von Montelukast Heumann auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Montelukast Heumann kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast Heumann sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen. Montelukast Heumann darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die denselben Wirkstoff enthalten (Montelukast).

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

Therapie mit Montelukast Heumann in Verbindung mit anderen Asthmatherapien:

Montelukast Heumann kann zusätzlich zum bestehenden Therapieschema des Patienten gegeben werden.

Inhalative Kortikoide:

Die Behandlung mit Montelukast Heumann kann als Zusatztherapie bei Patienten angewendet werden, deren Asthma mit inhalativen Kortikoiden nicht ausreichend kontrolliert und durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Von einem inhalativen Kortikosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast Heumann umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere verfügbare Stärken und Darreichungsformen:

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

Für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren stehen Montelukast Heumann 5 mg-Kautabletten zur Verfügung.

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 β -Agonist angewendet werden. Die Patienten sollten so bald wie möglich ihren Arzt aufsuchen, wenn sie mehr Inhalationen des kurz wirksamen β -Agonisten als gewöhnlich benötigen.

Inhalative oder orale Kortikoide dürfen nicht abrupt durch Montelukast ersetzt werden.

Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass orale Kortikoide bei gleichzeitiger Gabe von Montelukast reduziert werden könnten.

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 Kortikoiden behandelt wird. Diese Fälle waren im Regelfall, aber nicht immer, mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Verbindung stehen können, 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, müssen erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

Patienten mit Analgetika-Asthma müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von Acetylsalicylsäure und anderen nicht steroidal Antiphlogistika vermeiden.

Montelukast Heumann 10 mg-Filmtabletten enthalten Aspartam als Quelle für Phenylalanin und können schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die für Montelukast errechnete Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch 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 Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2C8 metabolisiert werden) zeigten, dass Montelukast CYP2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Montelukast den Metabolismus von Arzneimitteln, die über dieses Enzym metabolisiert werden, wesentlich verändert (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon und Repaglinid).

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 Untersuchungen erbrachten im Hinblick auf die Schwanger-

Montelukast Heumann 10 mg Filmtabletten

schaft oder die embryonale/fötale Entwicklung keine Hinweise auf schädliche Wirkungen.

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

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

Stillzeit

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

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

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

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit von Patienten zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. In sehr seltenen Fällen wurde von einzelnen Patienten jedoch über Benommenheit und Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

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

- 10 mg-Filmtabletten bei ca. 4.000 Patienten (Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren) mit Asthma.
- 10 mg-Filmtabletten bei ca. 400 Patienten (Erwachsene und Jugendliche ab

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

15 Jahren), mit saisonal bedingter allergischer Rhinitis und Asthma.

- 5 mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Asthmapatienten im Alter zwischen 6 und 14 Jahren.

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

Siehe Tabelle oben

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

Folgende Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung berichtet:

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

Siehe Tabelle unten

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 und in

Kurzzeitstudien in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag über etwa eine Woche verabreicht. Dabei wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

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

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere systemische Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Leukotrienrezeptor-Antagonisten.

ATC-Code: R03D C03

Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sind wirksame entzündungsfördernde Eikanoide, die von verschiedenen Zellen, ein-

| Systemorganklasse | Bezeichnung der Nebenwirkung | Häufigkeitsangabe* |
|---|--|--------------------|
| Infektionen und parasitäre 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 | Abnorme Träume einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression | Gelegentlich |
| | Tremor | Selten |
| | Halluzinationen, Desorientierung, suizidale Gedanken und Handlungen (Suizidalität) | Sehr selten |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle | Gelegentlich |
| Herzerkrankungen | Palpitationen | Selten |
| Respiratorische, thorakale und media-stinale Funktionsstörungen | Nasenbluten | Gelegentlich |
| | Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4) | Sehr selten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Durchfall [†] , Übelkeit [†] , Erbrechen [†] | Häufig |
| | Mundtrockenheit, Dyspepsie | Gelegentlich |

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Bezeichnung der Nebenwirkung | Häufigkeitsangabe* |
|--|---|--------------------|
| 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 [†] | Häufig |
| | Bluterguss, Nesselsucht, Juckreiz | Gelegentlich |
| | Angioödem | Selten |
| | Erythema nodosum, Erythema multiforme | Sehr selten |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe | Gelegentlich |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie [‡] | Häufig |
| | Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme | Gelegentlich |

* Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete 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 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.

schließlich Mastzellen und eosinophilen Granulozyten, freigesetzt werden. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an Cysteinyl-Leukotrienrezeptoren (CysLT).

Der CysLT-Typ-1-Rezeptor (CysLT₁) findet sich in den menschlichen Atemwegen (einschließlich den glatten Muskelzellen und Makrophagen der Atemwege) und auf anderen pro-inflammatorischen Zellen (wie eosinophilen Granulozyten und bestimmten Knochenmark-Stammzellen). 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. Bei allergischer Rhinitis werden CysLT sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase der Reaktion nach Allergenexposition in der Nasenschleimhaut freigesetzt und sind mit den Symptomen der allergischen Rhinitis assoziiert. Die intranasale Provokation mit CysLT führt nachweislich zur Erhöhung des Widerstands in den Nasengängen und ruft die Symptome der Nasenobstruktion hervor.

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an den CysLT₁-Rezeptor bindet. In klinischen Studien bewirkte Montelukast bereits in Dosen von 5 mg eine Hemmung der durch inhaliertes LTD₄ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von zwei Stunden nachweisbar. Der bronchodilatierende Effekt eines β -Agonisten erwies sich als additiv zur Wirkung von Montelukast. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Verminderung der Zahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie führte die Behandlung mit Montelukast zu einer signifikanten Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum). Bei erwachsenen Patienten und bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 14 Jahren war bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut nachzuweisen.

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 (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 β -Agonisten (–26,1 % vs. –4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Besserung der Asthmasymptomatik unter Montelukast tagsüber und nachts signifikant günstiger als unter Placebo. In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass 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 β -Agonisten: –8,70 % vs. 2,64 %).

Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 μ g 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 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 eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % und mehr gegenüber Studienbeginn.

In einer klinischen Studie wurde die symptomatische Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis mit Montelukast bei Asthmapatienten (Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren) mit begleitender saisonaler allergischer Rhinitis beurteilt. In dieser Studie führte die Verabreichung von Montelukast 10 mg-Filmtabletten einmal täglich im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der täglichen Bewertung der Symptome der Rhinitis (Daily Rhinitis Symptoms Score). Der Daily Rhinitis Symptoms Score ist der Mittelwert aus dem Daytime Nasal Symptoms Score (Mittelwert aus Nasenobstruktion, Rhinorrhö, Niesen und Nasenjucken) und dem Nighttime Symptoms Score (Mittelwert aus Nasenobstruktion beim Aufwachen, Einschlafschwierigkeiten und mehrmaligem Aufwachen in der Nacht). Die Gesamtbewertung der allergischen Rhinitis durch Patienten und Ärzte war im Vergleich zu Placebo signifikant besser. 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, morgendlicher 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 mit Erwachsenen war ein signifikanter Rückgang der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (EIB, Exercise-Induced Bronchoconstriction) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV₁: 22,33 % für Montelukast vs. 32,40 % für Placebo).

In einer zwölfwöchigen Studie mit Erwachsenen war ein signifikanter Rückgang der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (EIB, Exercise-Induced Bronchoconstriction) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV₁: 22,33 % für Montelukast vs. 32,40 % für Placebo).

In einer zwölfwöchigen Studie mit Erwachsenen war ein signifikanter Rückgang der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (EIB, Exercise-Induced Bronchoconstriction) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV₁: 22,33 % für Montelukast vs. 32,40 % für Placebo).

Montelukast Heumann 10 mg Filmtabletten

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 hinweg unverändert bestehen. Ein Rückgang der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren 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 gegenüber Acetylsalicylsäure sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich inhalative bzw. orale Kortikosteroide erhielten, konnte unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle erreicht werden (FEV1: 8,55 % vs. -1,74 % Veränderung gegenüber Studienbeginn und Rückgang des Gesamtbedarfs an β -Agonisten: -27,78 % vs. 2,09 % Veränderung gegenüber Studienbeginn).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Verabreichung wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10 mg-Filmtablette wird die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) bei nüchternen Erwachsenen drei Stunden (t_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit ist 64 %. Die orale Bioverfügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in klinischen Studien belegt, in denen die 10 mg-Filmtabletten unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme angewendet wurden.

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

Verteilung:

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

Biotransformation:

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

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 Plasmaclearance von Montelukast liegt bei gesunden Erwachsenen im Mittel bei 45 ml/min. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Montelukast wurden 86 % der Radioaktivität in den über 5 Tage gesammelten Fäzes und <0,2 % im Urin wiedergefunden. Diese Ergebnisse und die Bewertung der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich über die Galle ausgeschieden werden.

Charakteristika bei Patienten:

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige, vorübergehende biochemische Veränderungen von ALT (GTP), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren traten als Zeichen der toxischen Wirkung vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Diese Effekte wurden bei Dosierungen beobachtet, die über dem 17-Fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag auf (entsprechend dem >232-Fachen der systemischen Exposition bei therapeutischer Dosierung).

Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder Fruchtbarkeit noch 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 weiblicher Ratten bei Dosen von 200 mg/kg/Tag (entsprechend dem >69-Fachen der systemischen Exposition bei therapeuti-

scher Dosierung) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Tieren. Dabei lag die systemische Exposition über dem 24-Fachen der systemischen Exposition nach therapeutischer Dosis.

Bei Ratten wurden keine abnormen Veränderungen beobachtet. Montelukast passiert nachweislich die Plazentaschranke und geht bei Tieren in die Muttermilch über.

Bei Mäusen und Ratten wurden nach einmaliger oraler Gabe von Montelukast-Natrium in einer Dosierung von bis zu 5.000 mg/kg (15.000 mg/m² KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m² KOF bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entspricht dem 25.000-Fachen der empfohlenen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg).

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Aspartam (E 951)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Bananenaroma, PHS 046665, Givaudan, bestehend aus:
Maltodextrin
Stärkenatriumoctenylsuccinat (E 1450)
Propylenglykol
Aromastoffe

Filmüberzug:

Opadry, gelb 20A33251, bestehend aus:
Hypromellose
Hyprolose
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 20 **[N 1]**, 50 **[N 2]** und 100 **[N 3]** Filmtabletten.

**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
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

88449.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

08.01.2013

10. Stand der Information

01/2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin