ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Singulair 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 10 mg Montelukast.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 89,3 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Beige, abgerundete quadratische Tablette, mit Filmüberzug, 7,9 mm x 7,9 mm groß, auf der einen Seite glatt und auf der anderen ist 117 eingeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Singulair ist indiziert 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 ß-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Bei jenen Asthmapatienten, bei denen Singulair bei Asthma angezeigt ist, können Singulair 10 mg-Filmtabletten auch die Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann Singulair 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 empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit Asthma und allergischer Rhinitis beträgt eine 10 mg-Filmtablette täglich am Abend.

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

Bei Patienten mit 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.

Singulair und andere Therapien bei Asthma
Singulair kann zusätzlich zu einer bereits bestehenden Asthmatherapie gegeben werden.
Inhalative Kortikoisteroide:
Singulair kann als Zusatztherapie bei Patienten verabreicht werden, die mit einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden und einem bedarfsweise anzuwendenden, kurzwirksamen Beta-Agonisten, nicht adäquat behandelt werden können. Singulair darf jedoch nicht abrupt als Ersatz für inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Verabreichen Sie Singulair 10 mg Filmtabletten nicht Kindern unter 15 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Singulair 10 mg Filmtabletten wurde bei Kindern unter 15 Jahren nicht bewiesen.

5 mg Kautabletten sind für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren verfügbar.
4 mg Kautabletten sind für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren verfügbar.

Art der Anwendung
Zur oralen Anwendung.

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 eine geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer ß-Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, muss 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 bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wird. Diese Fälle waren manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit Leukotrien-Rezeptorantagonisten nachgewiesen wurde, müssen Ärzte bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, einer Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, müssen erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

Auch während der Behandlung mit Montelukast müssen Patienten mit analgetikabedingtem Asthma die Einnahme von Acetylsalicylsäure und anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Neuropsychiatrische Ereignisse wie Verhaltensänderungen, Depressionen und Suizidalität wurden in allen Altersgruppen, die Montelukast einnehmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome können schwerwiegend sein und anhalten, wenn die Behandlung nicht abgesetzt wird. Daher sollte die Behandlung mit Montelukast abgebrochen werden, wenn während der Behandlung neuropsychiatrische Symptome auftreten.

Weisen Sie die Patienten und/oder Betreuungspersonen darauf hin, dass sie auf neuropsychiatrische Ereignisse achten und den Arzt informieren sollen, wenn diese Verhaltensänderungen auftreten.

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

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, 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 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, 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 Interaktionsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP 2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition mit 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, der Arzt sollte 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 CYP 2C8 (wie 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 mit Montelukast.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Vorhandene Daten zur Untersuchung schwerer Geburtsfehler aus publizierten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zur Anwendung von Montelukast bei schwangeren Frauen haben kein

arzneimittelbezogenes Risiko nachgewiesen. Die vorhandenen Studien weisen methodische Einschränkungen auf, wie unter anderem kleine Fallzahlen, in einigen Fällen retrospektive Datenerhebung sowie inkonsistente Vergleichsgruppen.

Singulair 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 und/oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch abgegeben wird/ werden.

Singulair 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

Singulair hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings haben einzelne 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 Asthmapatienten zwischen 6 und 14 Jahren

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

Systemorganklasse	**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)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	

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.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach spezifischen Nebenwirkungen geordnet. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Erfahrungen aus relevanten klinischen Studien.

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeitsangabe***

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege†	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
	Thrombozytopenie	Sehr 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, Ruhelosigkeit, Tremor§)	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, nervöses Zucken	Selten
	Halluzinationen, Orientierungsstörung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, 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
	eosinophile Lungenerkrankungen	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe‡, Übelkeit‡, Erbrechen‡	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT])	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag‡	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten

	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber‡	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).

† 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

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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/
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 und pädiatrischen Patienten. 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.

Behandlung einer Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegt keine spezifische Information vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonist
ATC-Code: R03D C03

Wirkmechanismus
Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC_4, LTD_4, LTE_4) handelt es sich um wirksame, u. a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT).
Der CysLT-Typ-1-Rezeptor ($CysLT_1$) findet sich in den Atemwegen des Menschen (einschließlich der glatten Muskelzellen und der Makrophagen der Atemwege) und an anderen proinflammatorischen Zellen (einschließlich eosinophile Granulozyten und bestimmte Knochenmarkstammzellen). CysLTs wurden mit der Pathophysiologie von Asthma und allergischer Rhinitis in Zusammenhang gebracht. Bei Asthma zählen Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten zu den leukotrienvermittelten Wirkungen. Bei allergischer Rhinitis werden nach Allergenexposition, sowohl während der Früh- als auch Spätreaktion, CysLTs von der Nasenschleimhaut freigesetzt, die die Symptome der allergischen Rhinitis auslösen. 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 $CysLT_1$-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 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 Verbesserung der klinischen Asthmakontrolle zu sehen.

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 exspiratorisches Volumen (FEV_1) 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 FEV_1: 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 FEV_1: 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 FEV_1 von ca. 11 % und mehr.

Es wurde eine klinische Studie zur Prüfung der Wirkung von Montelukast in der symptomatischen Behandlung einer saisonal allergischen Rhinitis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 15 Jahren mit Asthma und gleichzeitig bestehender saisonal allergischer Rhinitis durchgeführt. In dieser Studie wurde einmal täglich 10 mg Montelukast verabreicht und es konnte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der täglichen Bewertung der Symptome der Rhinitis („Daily Rhinitis Symptoms Score") nachgewiesen werden. Der „Daily Rhinitis Score" ist der Durchschnitt aus der Bewertung der Nasenbeschwerden am Tag (Mittelwert aus Nasenobstruktion, Rhinorrhö, Niesen und Nasenjucken) und der Bewertung der nächtlichen Symptome (Mittelwert aus Nasenobstruktion beim Aufwachen, Einschlafschwierigkeiten und mehrmaligem Aufwachen in der Nacht). Die Gesamtbeurteilung bei allergischer Rhinitis durch Patienten und Ärzte war im Vergleich zu Placebo signifikant besser. Die Prüfung der Wirkung bei Asthma war nicht das Primärziel in 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_1: 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 FEV_1: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV_1 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_1: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV_1 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_1: 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 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 in der Metabolisierung von Montelukast. Zusätzlich können CYP 3A4 und 2C9 geringfügig zur Metabolisierung beitragen, 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. 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. Studien an 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 Beschwerden, 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

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Titandioxid (E171)
rotes und gelbes Eisenoxid (E172)
Carnaubawachs

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Polyamid/PVC/Aluminium-Blister.
Blisterpackungen mit: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 und 200 Filmtabletten.
Einzeldosis-Blisterpackungen mit: 49x1, 50x1 und 56x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München, Deutschland
E-Mail: dpoc.austria@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-22766

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Oktober 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

10/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.