

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Mylan 4 mg Kautabletten
Montelukast Mylan 5 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Montelukast Mylan 4 mg Kautabletten
Eine Kautablette enthält 4 mg Montelukast (als Montelukast-Natrium).

Montelukast Mylan 5 mg Kautabletten
Eine Kautablette enthält 5 mg Montelukast (als Montelukast-Natrium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Kautablette enthält 2,0 mg Aspartam (E 951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

Montelukast Mylan 4 mg Kautabletten sind weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Tabletten, 9,5 mm x 4,9 mm, mit der Prägung "M" auf der einen Seite der Tablette und "MS1" auf der anderen Seite.

Montelukast Mylan 5 mg Kautabletten sind weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Tabletten, 7,2 mm im Durchmesser, mit der Prägung "M" auf der einen Seite der Tablette und "MS2" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Mylan 4 mg Kautabletten
Montelukast Mylan 4 mg ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die unter einem leichten bis moderaten persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen Beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast Mylan 4 mg kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und die nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Montelukast Mylan 4 mg kann außerdem bei Kindern ab 2 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Montelukast Mylan 5 mg Kautabletten

Montelukast Mylan 5 mg ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten zwischen 6 und 14 Jahren, die unter einem leichten bis moderaten persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen Beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast Mylan 5 mg kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und die nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Montelukast Mylan 5 mg kann außerdem bei Kindern von 6 bis 14 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Montelukast Mylan 4 mg Kautabletten

Dieses Arzneimittel sollte einem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen verabreicht werden.

Dosierung:

Die Dosierung für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren beträgt eine 4 mg-Kautablette einmal täglich am Abend.

Die Dosierung für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren beträgt eine 5 mg-Kautablette einmal täglich am Abend.

In Bezug auf die Nahrungsaufnahme sollte *Montelukast Mylan* mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen eingenommen werden. Eine Dosisanpassung innerhalb dieser Altersgruppe ist nicht erforderlich. *Montelukast Mylan Kautabletten* werden bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Allgemeine Empfehlungen:

Die therapeutische Wirkung von *Montelukast Mylan* auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit *Montelukast Mylan* sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

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

Montelukast Mylan als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikoiden bei leichtem persistierendem Asthma:

Montelukast Mylan wird als Monotherapie bei Patienten mit mittelgradigem persistierendem Asthma nicht empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern mit leichtem persistierendem Asthma sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und die nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Leichtes persistierendes Asthma zeichnet sich dadurch aus, dass die Asthmasymptome öfter als einmal pro Woche, aber weniger als einmal pro Tag auftreten oder wenn die Beschwerden in der Nacht mehr als zweimal pro Monat, aber weniger als einmal pro Woche auftreten, wobei die Lungenfunktion zwischen den Episoden normal ist. Lassen sich die Asthmasymptome bis zur nächsten Kontrolluntersuchung (normalerweise innerhalb eines Monats) nicht zufriedenstellend kontrollieren, sollte die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder einer anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmathe- rapie empfohlenen Stufenschemas geprüft werden. Die Wirksamkeit der Asthmabehandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Montelukast Mylan als Asthma-Prophylaxe bei 2- bis 5-jährigen Kindern mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion als überwiegender Komponente:

Bei 2- bis 5-jährigen Patienten kann eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion die vorherrschende Manifestation von persistierendem Asthma sein, die eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erfordert. Die Patienten sollten nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung mit Montelukast untersucht werden. Bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.

Montelukast Mylan und andere Behandlungsformen bei Asthma:

Wenn die Behandlung mit *Montelukast Mylan* als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, sollen inhalative Kortikosteroide nicht abrupt durch *Montelukast Mylan* substituiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Patienten ab 15 Jahren sind 10 mg-Tabletten erhältlich.

Für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren sind 5 mg-Kautabletten erhältlich.

Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren sind 4 mg-Kautabletten erhältlich.

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 und ihre übliche, für diesen Fall geeignete Notfallmedikation stets bei sich zu führen. Bei Auftreten eines akuten Asthmaanfalls sollte ein schnell wirksamer inhalativer Beta-Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen schnell wirksamen inhalativen Beta-Agonisten häufiger als üblich anwenden muss, sollte er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Von einer inhalativen oder oralen Kortikosteroidbehandlung soll nicht abrupt ersatzweise auf **Montelukast Mylan** umgestellt werden.

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

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Symptomen einer Vaskulitis 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 Kortikosteroidtherapie assoziiert. Obwohl ein ursächlicher Zusammenhang mit Leukotrien-Rezeptorantagonismus noch nicht bestätigt wurde, sollten Ärzte bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, einer Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik sowie auf kardiale Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

Montelukast Mylan enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Sie sollten berücksichtigen, dass eine Kautablette eine 1,12 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast Mylan 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 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, wie z. B. Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Interaktionsstudie von 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 den Metabolismus von Arzneimitteln deutlich 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 Wechselwirkungsstudie 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 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 **Montelukast Mylan** und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekten) nahe, die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden.

Montelukast Mylan darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn dies 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 Mylan darf während der Stillzeit nur eingenommen werden, wenn dies 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 Mylan** die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beeinträchtigt. Allerdings wurde in sehr seltenen Fällen 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 Patienten: Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren
- 5 mg-Kautabletten bei ca. 1.750 Kindern zwischen 6 und 14 Jahren
- 4 mg-Kautabletten bei 851 Kindern zwischen 2 und 5 Jahren

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien bei Patienten, die mit Montelukast behandelt wurden, häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und häufiger als unter Placebo berichtet: Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

In klinischen Studien mit längerer Behandlungsdauer mit einer reduzierten Patientenzahl (Dauer bis zu 2 Jahren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

Tabelle 1: Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Systemorganklasse	Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren	Kinder 6-14 Jahre	Kinder 2-5 Jahre
	(zwei 12-wöchige Studien, n=795)	(eine 8-wöchige Studie, n=201, zwei 56-wöchige Studien, n=615)	(eine 12-wöchige Studie, n=461, eine 48-wöchige Studie, n=278)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen		Bauchschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Durst

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 mit längerer Behandlungsdauer nicht.

Erfahrungen nach Markteinführung: Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in der untenstehenden Tabelle 2 nach Systemorganklasse und nach spezifischer Bezeichnung der Nebenwirkung geordnet. Die Häufigkeitsangaben wurden basierend auf relevanten klinischen Studien bewertet.

Tabelle 2: Erfahrungen nach Markteinführung

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	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit)	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tremor	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität)	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/ Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	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 [GPT] und AST [GOT])	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter 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 Knochenkrankungen	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 (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Spezifische Informationen 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 wurden dabei nicht beobachtet.

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 Befunde und Veränderungen der 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 durch Peritoneal- oder Hämodialyse dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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 Men-

schens vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort u. a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an den CysLT1-Rezeptor bindet. In klinischen Studien hemmte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine durch LTD₄ hervorgerufene Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe wurde eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden beobachtet. Der von einem Beta-Agonisten hervorgerufene bronchodilatatorische Effekt war additiv zu dem von Montelukast hervorgerufenen Effekt. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung sowohl der Früh- als auch Spätreaktion der Bronchokonstriktion 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) nachzuweisen. Bei erwachsenen Patienten und bei Kindern 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 des morgendlichen FEV₁ ((Forciertes Expiratorisches Volumen) 10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), des AM PEFs ((morgendlicher Peak-Flow-Wert) 24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an Beta-Agonisten (- 26,1 % vs. - 4,6 % Veränderung zum Ausgangswert) gezeigt werden. 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 Beta-Ago-

nisten: - 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 Beta-Agonisten: - 28,28 % vs. - 43,89 %). Allerdings, im Vergleich mit Beclometason, erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate (z. B. 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten erlangten eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % und mehr im Vergleich zum Ausgangswert).

In einer zwölfwöchigen placebokontrollierten Studie an Kindern im Alter von 2 - 5 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 4 mg Montelukast eine Verbesserung der asthmaspezifischen Zielparameter im Vergleich zu Placebo, unabhängig von einer begleitenden Kontrolltherapie (Kortikosteroide oder Natriumcromoglycat, inhaliert oder über Zerstäuber appliziert), erreicht werden. 60 % der Patienten erhielten keine begleitende Kontrolltherapie. Montelukast reduzierte im Vergleich zu Placebo die Asthmasymptomatik tagsüber (inklusive Husten, Keuchen, Probleme beim Atmen und Beeinträchtigung von Aktivitäten) und während der Nacht. Ebenso reduzierte Montelukast den Verbrauch an Beta-Agonisten bei Bedarf und von notfallmäßig verabreichten Kortikosteroiden bei einer Asthmaverschlechterung. Bei Patienten, die mit Montelukast behandelt wurden, wurden mehr Tage ohne Asthmabeschwerden verzeichnet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Ein Behandlungseffekt wurde bereits nach Einnahme der ersten Dosis erzielt.

In einer zwölfmonatigen, placebokontrollierten Studie mit Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit leichtem Asthma und episodischen Exazerbationen senkte die einmal tägliche Gabe von 4 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo signifikant ($p \leq 0,001$) die jährliche Anzahl der asthmatischen Exazerbationsepisoden (EE) (1,60 EE vs. 2,34 EE) [EE definiert als ≥ 3 aufeinander folgende Tage mit Symptomen am Tag, die eine Anwendung von Beta-Agonisten oder von Kortikosteroiden (oral oder inhalativ) oder eine Krankenhauseinweisung aufgrund von Asthma erforderten]. Die prozentuale Senkung der jährlichen Anzahl von EE betrug 31,9 % (95 % CI: 6,9; 44,1).

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; AM PEF: 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung zum Ausgangswert) und eine Senkung des bei Bedarf eingesetzten Beta-Agonisten (- 1,7 % vs. + 8,2 % Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

In einer zwölfmonatigen Studie bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma wurde die Wirksamkeit von Montelukast im Vergleich zum inhalativen Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen. Hinsichtlich der Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation gegen Asthma (rescue-free days (RFDs)), des primären Endpunkts, war Montelukast dem Fluticason nicht unterlegen. Im Durchschnitt wurde der Prozentsatz der Asthma RFDs über die 12-monatige Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least Square] Mittelwert) des Prozentsatzes der Asthma RFDs statistisch signifikant (- 2,8 %; 95 % CI: - 4,7; - 0,9), jedoch innerhalb der zuvor definierten Grenze für eine klinische Nicht-Unterlegenheit.

Sowohl Montelukast als auch Fluticason verbesserten über die 12-monatige Behandlung weitere asthmaspezifische Parameter, die als sekundäre Endpunkte erhoben wurden:

Das FEV₁ erhöhte sich unter Montelukast von 1,83 l auf 2,09 l und unter Fluticason von 1,85 l auf 2,14 l. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der FEV₁-Erhöhung betrug -0,02 l (95 % CI: 0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in % des erwarteten FEV₁ betrug 0,6 % unter Montelukast und 2,7 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die (LS) adjustierten Mittelwerte der Veränderung vom Ausgangswert in % des erwarteten FEV₁ war signifikant: -2,2 % (95 % CI: -3,6; -0,7).

Der Prozentsatz der Tage mit Anwendung von Beta-Agonisten sank von 38,0 % auf 15,4 % unter Montelukast und von 38,5 % auf 12,8 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten

Mittelwerte des Prozentsatzes der Tage mit Bedarf an Beta-Agonisten war signifikant: 2,7 % (95 % CI: 0,9; 4,5).

Der prozentuale Anteil der Patienten mit Asthmaanfällen (Asthmaanfall definiert als eine Phase sich verschlechternden Asthmas, die zu der Notwendigkeit einer oralen Steroidtherapie, einer ungeplanten Arztkonsultation, der Inanspruchnahme eines Notdienstes oder einer Krankenseinweisung führt) betrug 32,2 % in der Montelukast-Gruppe und 25,6 % in der Fluticason-Gruppe; die Odds Ratio von 1,38 (95 % CI: 1,04; 1,84) war signifikant.

Der Anteil der Patienten mit systemischer (vorwiegend oraler) Anwendung von Kortikosteroiden während der Studiendauer betrug 17,8 % in der Montelukast-Gruppe und 10,5 % in der Fluticason-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte war signifikant: 7,3 % (95 % CI: 2,9; 11,7).

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 innerhalb 5 % des FEV₁-Ausgangswertes 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert. Eine Reduktion 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 innerhalb 5 % des FEV₁-Ausgangswertes 17,76 min vs. 27,98 min). Die Messung erfolgte in beiden Studien jeweils zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls.

Bei Asthmapatienten mit Acetylsalicylsäure-Überempfindlichkeit, 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 Beta-Agonisten: - 27,78 % vs. 2,09 % Veränderung zum Ausgangswert).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach Einnahme wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10 mg-Filmtablette wird der mittlere Plasmaspitzen Spiegel (C_{max}) bei nüchternen Erwachsenen 3 Stunden (T_{max}) nach der Einnahme er-

reicht. Die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit liegt bei 64 %. Die orale Bioverfügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast wurde in klinischen Studien nachgewiesen, in denen die 10 mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wurde.

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

Nach Gabe der 4 mg-Kautablette an Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren im nüchternen Zustand wird C_{max} innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. C_{max} liegt im Mittel 66 % höher, C_{min} im Mittel dagegen niedriger als bei Erwachsenen nach Einnahme einer 10 mg-Filmtablette.

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.

Metabolismus:

Montelukast wird in großem Umfang metabolisiert. 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 Intraconazol, ein Inhibitor von CYP3A4, bei gesunden Testpersonen, die 10 mg Montelukast täglich erhielten, keine pharmakokinetischen Variablen von Montelukast veränderte.

Nach *in vitro*-Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in vitro* erhoben wurden, werden Cytochrom P4503A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist minimal.

Elimination:

Die Plasma-Clearance von Montelukast beträgt bei gesunden Erwachsenen im Durchschnitt 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 mäßiger Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Weil 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 unter der empfohlenen Dosis von 10 mg einmal täglich nicht feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren ausnahmslos reversibel. Als Anzeichen für toxische Nebenwirkungen traten bei den Tieren vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionenungleichgewichts 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 auf (entsprechend dem > 232-fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis). Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die die therapeutische Dosis um mehr als das 24-fache übertraf. Bei Fertilitätsstudien mit weiblichen Ratten behandelt mit einer Dosis von 200 mg/kg/Tag (> 69-fache der systemischen Exposition einer therapeutischen Dosis) wurde eine leichte Gewichtsabnahme der Nachkommen festgestellt.

In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Ossifikation beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Hierbei lag die systemische Exposition mehr als 24-fach über der therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch bei Tieren übergeht.

Keine Todesfälle traten bei Mäusen oder Ratten nach einmaliger Oralgabe von Montelukast-Natrium in einer Dosierung von bis zu 5.000 mg/kg (15.000 mg/m² bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m² bei Ratten), die höchste getestete Dosis, auf. Diese Dosis entspricht 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 einer Dosierung bis zu 500 mg/kg/Tag (ca. > 200-fach basierend auf der systemischen Exposition).

Montelukast wirkte weder mutagen in *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests noch kanzerogen bei Nagetieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Aspartam (E 951)
Kirsch-Aroma, 501027 AP0551, Firmenich (enthält Maltodextrin (Mais), Benzylalkohol (E1519) und Triethylcitrat (E1505))

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

Montelukast Mylan 4 mg Kautabletten
Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in den Packgrößen 20, 50 Kautabletten.

Montelukast Mylan 5 mg Kautabletten
Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in den Packgrößen 20, 50, 100 Kautabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

77377.00.00
77378.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.02.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig