

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Montelukast Indoco 10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 10 mg Montelukast.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 89,3 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette
1,5163 mg Natrium pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Beigefarbene, abgerundete, quadratische, bikonvexe Filmtabletten mit den Abmessungen 8,1 mm x 8,1 mm, auf beiden Seiten ohne Prägung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Indoco ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Jugendlichen ab 15 Jahren und Erwachsenen, die unter einem leichten bis mittelschweren persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei denjenigen Asthmapatienten, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, kann Montelukast auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann Montelukast Indoco zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Montelukast ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Allgemeine Hinweise

Die therapeutische Wirkung von Montelukast auf Parameter der Asthmakontrolle setzt bereits nach einem Tag ein. Montelukast kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Einnahme von Montelukast sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

Montelukast Indoco darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff (Montelukast) enthalten, angewendet werden.

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.

Therapie mit Montelukast in Verbindung mit anderen Behandlungsformen bei Asthma

Montelukast Tabletten können zusätzlich zu einem bereits bestehenden Therapieschema angewendet werden.

Inhalative Kortikosteroide

Die Behandlung mit Montelukast kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, wenn mit inhalativen Kortikosteroiden und bei bedarfsweiser Anwendung von kurz wirksamen β -Sympathomimetika keine ausreichende klinische Kontrolle erreicht wird. Ein inhalatives Kortikosteroid sollte nicht abrupt durch Montelukast ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Montelukast Indoco 10-mg Filmtabletten dürfen nicht bei Kindern und Jugendlichen 15 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast Indoco 10-mg Filmtabletten bei Kindern unter 15 Jahren sind nicht erwiesen.

Für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren stehen Darreichungsformen von Montelukast mit geringerer Wirkstärke zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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, das oral angewendete Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen und für diesen Fall stattdessen ihre übliche Notfallmedikation stets griffbereit zu halten. Bei Auftreten eines akuten Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksames inhalatives β -Sympathomimetikum angewendet werden. Falls Patienten kurz wirksame β -Sympathomimetika häufiger als üblich inhalieren müssen, sollten sie sich so bald wie möglich an ihren Arzt wenden.

Von einem inhalativen oder oralen Kortikosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast umgestellt 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 Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, die manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie beim Churg-Strauss-Syndrom auftreten kann, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wird. Diese Fälle waren manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikosteroidtherapie assoziiert. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit dem Leukotrien-Rezeptor-Antagonismus nicht nachgewiesen wurde, sollten Ärzte bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulitischen Exanthems, einer Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, bei denen sich diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Montelukast Indoco nicht einnehmen.

Nach der Einnahme von Montelukast Indoco wurden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern neuropsychiatrische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Ärzte sollen auf neuropsychiatrische Ereignisse achten. Patienten und/oder Pflegepersonal sollen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, wenn derartige Veränderungen auftreten. Die Fortführung einer Therapie mit Montelukast Indoco soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch verschreibende Personen erfolgen, wenn derartige Ereignisse auftreten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, 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 anderen Therapien angewandt werden. In Arzneimittel-Interaktionsstudien hatte die empfohlene klinische Dosis von Montelukast keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik folgender Arzneimittel: 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 CYP 3A4, 2C8 und 2C9 metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP 3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP 2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Arzneimittel-Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP 2C8 metabolisierte Arzneimittel) zeigten, dass Montelukast CYP 2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher wird nicht erwartet, dass Montelukast den Metabolismus von Arzneimitteln, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon und Repaglinid), in nennenswertem Umfang verändert.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP 2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Arzneimittel-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 eines 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 starken Inhibitor von CYP 3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg der systemischen Exposition von Montelukast.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Verfügbare Daten aus veröffentlichten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zur Anwendung von Montelukast bei schwangeren Frauen zur Beurteilung schwerer Geburtsfehler haben kein arzneimittelassoziiertes Risiko nachgewiesen. Verfügbare Studien weisen methodische Einschränkungen auf, z.B. geringe Fallzahlen, in einigen Fällen eine retrospektive Datenerhebung und inkonsistente Vergleichsgruppen.

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

Stillzeit

Studien an Ratten zeigten, dass Montelukast in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Montelukast/Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergeht.

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

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

Montelukast hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.. Allerdings wurde 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 Kindern und Jugendlichen mit Asthma zwischen 6 und 14 Jahren.

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

Organsystem	Erwachsene und jugendliche Patienten ab 15 Jahren (zwei 12-wöchige Studien, n=795)	Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 14 Jahren (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 Studien mit einer begrenzten Patientenzahl (Dauer bis zu 2 Jahren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Veränderung des Sicherheitsprofils.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach spezifischer Bezeichnung der Nebenwirkung aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben wurden basierend auf relevanten klinischen Studien bewertet.

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 Albträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor§)	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung eingeschränktes Erinnerungsvermögen, nervöses Zucken	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Dysphemie	Sehr selten

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfall	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), Lungeneosinophilie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe [‡] , Übelkeit [‡] , Erbrechen [‡]	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT, AST)	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 Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Nieren- und Harnwegserkrankungen	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie [‡]	Häufig
	Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme	Gelegentlich
*Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in der Datenbank der klinischen Studien berichtete Häufigkeit: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).		
[†] Diese Nebenwirkung, die bei den Patienten, die Montelukast erhielten, sehr häufig berichtet wurde, wurde auch sehr häufig bei den Patienten berichtet, die in klinischen Studien Placebo erhielten.		
[‡] Diese Nebenwirkung, die bei den Patienten, die Montelukast erhielten, häufig berichtet wurde, wurde auch häufig bei den Patienten berichtet, die in klinischen Studien Placebo 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen klinischer Studien bei chronischem Asthma wurde Montelukast den Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien den erwachsenen

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 wurde von akuten 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 bei einem Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Laborbefunde entsprachen dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. 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

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Leukotrienrezeptor-Antagonisten, ATC-Code: R03D C03

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) handelt es sich um potente, u. a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an Cysteinyl-Leukotrien (CysLT)-Rezeptoren. Der CysLT-Typ-1 (CysLT₁)-Rezeptor findet sich in den Atemwegen des Menschen (einschließlich der glatten Muskelzellen und der Makrophagen der Atemwege) und auf anderen proinflammatorischen Zellen (u. a. auf eosinophilen Granulozyten und bestimmten Knochenmarkstammzellen). 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 der allergischen Rhinitis werden CysLTs nach Allergenexposition von der Nasenschleimhaut sowohl während der Früh- als auch der Spätreaktion freigesetzt und stehen in Zusammenhang mit Symptomen der allergischen Rhinitis. Es wurde gezeigt, dass eine intranasale Provokation mit CysLTs den nasalen Atemwegswiderstand erhöht und die Symptome der nasalen Obstruktion verstärkt.

Pharmakodynamik

Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT₁-Rezeptoren bindet.

In klinischen Studien bewirkte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch inhalative Applikation von LTD₄ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Die bronchienerweiternde Wirkung eines β -Agonisten war additiv zu der Wirkung von Montelukast. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl im Rahmen der Früh- als auch der Spätreaktion auf die Antigenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen

bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie war unter der Behandlung mit Montelukast bei gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Asthmakontrolle eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) und im peripheren Blut nachzuweisen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In Studien an Erwachsenen konnten unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der Parameter forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁) am Morgen (10,4 % vs. 2,7 %, Veränderung zum Ausgangswert) und morgendlicher Peak-Flow-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min, Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Gesamtverbrauchs an β -Agonisten (-26,1 % vs. -4,6 %, Veränderung zum Ausgangswert) erzielt 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 Kortikosteroiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. für den Verbrauch an β -Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. für den Verbrauch 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 ca. 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % und mehr.)

Zur Beurteilung von Montelukast in der symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis wurde eine klinische Studie an erwachsenen und jugendlichen Asthmapatienten ab 15 Jahren mit gleichzeitig bestehender saisonaler allergischer Rhinitis durchgeführt. In dieser Studie bewirkten 10-mg-Montelukast-Tabletten einmal täglich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des täglichen Symptomenscores von Rhinitisbeschwerden.

Der „Daily Rhinitis Symptoms Score“ ist der Durchschnittswert 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 die Patienten und Ärzte wurde im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert. Die Beurteilung der Wirksamkeit bei Asthma war kein Primärziel dieser Studie.

Im Rahmen einer achtwöchigen Studie an Kindern und Jugendlichen 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 bedarfsweisen Verbrauchs an β -Agonisten (-11,7 % vs. +8,2 %, Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

In einer zwölfwöchigen Studie an Erwachsenen war eine signifikante Reduktion der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (exercise induced bronchoconstriction, EIB) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV₁: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV₁ vor Belastung: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert bestehen. Eine Reduktion der EIB

konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV₁: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV₁ vor Belastung: 17,76 min vs. 27,98 min). Die Messung erfolgte in beiden Studien jeweils zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls.

Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Kortikosteroiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung von Parametern der Asthmakontrolle erreicht werden (FEV₁: 8,55 % vs. –1,74 %, Veränderung zum Ausgangswert, und Senkung des Gesamtverbrauchs an β -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-Filtablette wird der mittlere Plasmaspitzen Spiegel (C_{max}) bei nüchternen Erwachsenen 3 Stunden (T_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt im Mittel 64 %. Die orale Bioverfügbarkeit und die C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Studien, die dem Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit dienten, wurde die 10-mg-Filtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

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

Verteilung

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

Biotransformation

Montelukast wird in großem Umfang verstoffwechselt. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen im Steady State die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast unterhalb der Nachweisgrenze. Dies trifft sowohl für Erwachsene als auch für Kinder zu.

Cytochrom P450 2C8 ist das vorrangige Enzym bei der Metabolisierung von Montelukast. Außerdem können 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. 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 Beitrag der Metaboliten zur therapeutischen Wirkung von Montelukast ist minimal.

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.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. An Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) liegen 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 einmal täglich feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet, welche lediglich vorübergehend waren. Bei Tieren traten als Anzeichen einer Toxizität vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Diese traten bei Dosierungen auf, die über dem 17-Fachen der bei der klinischen Dosierung beobachteten systemischen Exposition lagen. Bei Affen traten die Nebenwirkungen ab einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag auf (entsprechend dem > 232-Fachen der systemischen Exposition bei der klinischen Dosis). Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fertilität noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer klinischen Dosis um mehr als das 24-Fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fertilität von weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (das > 69-Fache der systemischen Exposition bei einer klinischen Dosis). In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den parallel mitgeführten Kontrolltieren. Die systemische Exposition lag dabei über dem 24-Fachen der einer klinischen 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 Dosierungen von bis zu 5.000 mg/kg KG (15.000 mg/m² KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m² KOF bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine Todesfälle beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000-Fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg).

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Hyprolose
Titandioxid (E 171)
Carnaubawachs
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in OPA-Al-PVC/Al-Blisterpackungen.

Packungsgröße: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 und 200 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. Inhaber der Zulassung

Indoco Remedies Czech s.r.o.
Trtinova 260/1
Čakovice 196 00
Prag 9
Tschechische Republik

Mitvertrieb:

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Deutschland
Tel.: 030-3300 7721
E-Mail: info@hecpharm.biz

8. Zulassungsnummer

91373.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung Zulassung: 01. April 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.07.2021

10. Stand der Information

06/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig