

Montelukast Aurobindo 10 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Aurobindo 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 88,62 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Beigefarbene, abgerundete quadratische Filmtabletten mit der Prägung „X“ auf der einen Seite und „54“ auf der anderen Seite.

Die Filmtabletten haben einen Durchmesser von 8,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast ist angezeigt als Zusatztherapie zur Asthmabehandlung bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem persistierendem Asthma, das mit inhalativen Kortikosteroiden nur unzureichend kontrolliert wird und bei denen „bei Bedarf“ angewendete, kurz wirkende β -Agonisten eine unzureichende klinische Asthmakontrolle bewirken. Bei den asthmatischen Patienten, bei denen Montelukast bei Asthma angezeigt ist, kann Montelukast auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem ist Montelukast zur Prophylaxe von Asthma angezeigt, bei dem die vorherrschende Komponente eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit Asthma und gleichzeitiger allergischer Rhinitis beträgt eine 10-mg-Filmtablette täglich, die abends einzunehmen ist.

Allgemeine Empfehlungen

Die therapeutische Wirkung von Montelukast auf die Parameter der Asthmakontrolle setzt innerhalb eines Tages ein. Montelukast kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Einnahme von Montelukast auch dann fortzusetzen, wenn das Asthma unter Kontrolle ist, sowie auch in Phasen einer Verschlechterung des Asthmas. Montelukast sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln mit dem gleichen

Wirkstoff (Montelukast) angewendet werden.

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.

Behandlung mit Montelukast in Verbindung mit anderen Behandlungsformen des Asthmas

Montelukast kann zu einem bereits bestehenden Therapieregime des Patienten hinzugegeben werden.

Inhalative Kortikosteroide

Montelukast kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, bei denen mit inhalativen Kortikosteroiden und „bei Bedarf“ angewendeten, kurz wirkenden β -Agonisten nur eine unzureichende klinische Kontrolle erreicht wird. Inhalative Kortikosteroide sollten nicht abrupt durch Montelukast ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Montelukast 10 mg Filmtabletten keinen Kindern, die unter 15 Jahren sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast 10 mg Filmtabletten ist für Kinder unter 15 Jahren nicht nachgewiesen.

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

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

Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren ist 4 mg Granulat erhältlich.

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, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen und ihre übliche, dafür vorgesehene Notfallmedikation stets griffbereit mit sich zu führen. Bei Auftreten eines akuten Asthmaanfalls sollte ein kurz wirkender, inhalativer β -Agonist angewendet werden. Falls die Patienten mehr Inhalationen des kurz wirkenden, inhalativen β -Agonisten anwenden müssen als üblich, sollten sie sich so bald wie möglich von ihrem Arzt beraten lassen.

Inhalative oder orale Kortikosteroide sollten nicht abrupt durch Montelukast ersetzt werden.

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmika

einschließlich Montelukast eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie beim 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 Kortikosteroidtherapie assoziiert. Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonismus hergestellt werden konnte, sollten Ärzte bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulitischen Hautausschlags, einer Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder von Neuropathien achten. Patienten, bei denen sich diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und ihre Therapieregime überprüft werden.

Die Behandlung mit Montelukast ändert nichts daran, dass Patienten mit Aspirin-sensitivem Asthma die Einnahme von Aspirin und anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika vermeiden müssen.

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. Patienten und/oder Betreuungspersonen sollen angewiesen werden, auf neuropsychiatrische Ereignisse zu achten und den Arzt zu informieren, wenn derartige Verhaltensänderungen auftreten.

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

Montelukast Aurobindo 10 mg Filmtabletten enthält Natrium.

Montelukast Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Montelukast Aurobindo 10 mg Filmtabletten

PUREN

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. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein starker CYP2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel) haben jedoch gezeigt, dass Montelukast CYP2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Montelukast den Metabolismus von Arzneimitteln, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon und Repaglinid), merklich verändert.

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. Trime-thoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg in der systemischen Exposition von Montelukast.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Verfügbare Daten aus publizierten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien mit Verwendung von Montelukast bei Schwangeren, die schwere Geburtsfehler untersuchen, haben kein medikamentenassoziiertes Risiko nachgewiesen. Die verfügbaren Studien haben methodische Einschränkungen, u.a. kleine Stichprobengrößen, in einigen Fällen retrospektive Datenerhebung und inkonsistente Vergleichsgruppen.

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

Stillzeit

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Montelukast in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Es ist unbekannt, ob Montelukast/Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Montelukast 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 oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

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

- 10 mg Filmtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma.
- 10 mg Filmtabletten bei ca. 400 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma und saisonaler allergischer Rhinitis.
- 5 mg Kautabletten bei ca. 1.750 Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren mit Asthma.

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

Siehe untenstehende Tabelle 1.

Bei längerer Behandlung einer begrenzten Anzahl von Patienten hat sich in klinischen Studien von bis zu 2 Jahren bei Erwachsenen und bis zu 12 Monaten bei Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren das Sicherheitsprofil nicht geändert.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung berichtet wurde, sind in Tabelle 2 nach Systemorgan-klasse und spezifischer Nebenwirkung aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben wurden auf Basis der relevanten klinischen Studien geschätzt.

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

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

In klinischen Studien zu chronischem Asthma wurde Montelukast erwachsenen Patienten in Dosen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen und in Kurzzeitstudien in Dosen von bis zu 900 mg/Tag ca. eine Woche lang verabreicht, ohne dass klinisch relevante Nebenwirkungen auftraten.

Nach der Markteinführung und in klinischen Studien wurde über 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 Laborparameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Symptome einer Überdosierung

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil von Montelukast überein und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (zwei 12-wöchige Studien; n = 795)	Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren (eine 8-wöchige Studie; n = 201) (zwei 56-wöchige Studien; n = 615)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	

Montelukast Aurobindo 10 mg Filmtabletten

Tabelle 2

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeits-kategorie*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege [†]	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erhöhte Blutungsneigung Thrombozytopenie	Selten Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie Eosinophile Infiltration der Leber	Gelegentlich Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Abnorme Träume einschließlich Albträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühl, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psycho-motorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor [§]) Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic Halluzinationen, Desorientierung, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	Gelegentlich Selten Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), Pulmonale Eosinophilie	Gelegentlich Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö [‡] , Übelkeit [‡] , Erbrechen [‡] Mundtrockenheit, Dyspepsie	Häufig Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Serumtransaminasenwerte (ALT, AST) Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden).	Häufig Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag [‡] Blutergüsse, Urtikaria, Pruritus Angioödem Erythema nodosum, Erythema multiforme	Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber [†] Asthenie/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme	Häufig Gelegentlich

* Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in der Datenbank zu klinischen Studien berichtete Inzidenz: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$).

[†] Diese Nebenwirkung, über die sehr häufig bei Patienten berichtet wurde, die Montelukast erhielten, wurde in klinischen Studien auch sehr häufig bei Patienten angegeben, die Placebo erhielten.

[‡] Diese Nebenwirkung, über die häufig bei Patienten berichtet wurde, die Montelukast erhielten, wurde in klinischen Studien auch häufig bei Patienten angegeben, die Placebo erhielten.

[§] Häufigkeitsangabe: Selten

Maßnahmen bei einer Überdosierung

Es ist nicht bekannt, ob Montelukast durch Peritoneal- oder Hämodialyse dialysierbar ist.

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonisten

ATC-Code: R03D C03

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) handelt es sich um wirksame, von verschiedenen Zellen einschließlich Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, stark entzündungsfördernde Eikanoide. Diese wichtigen proasthmatischen Mediatoren binden an die Cysteinyl-Leukotrien (CysLT)-Rezeptoren. Der CysLT-Typ-1 (CysLT₁)-Rezeptor findet sich in den Atemwegen des Menschen (auf glatten Muskelzellen und Makrophagen) und auf anderen proinflammatorischen Zellen (einschließlich eosinophiler Granulozyten und bestimmter Knochenmarkstammzellen). CysLTs wurden mit der Pathophysiologie von Asthma und allergischer Rhinitis in Zusammenhang gebracht. Bei Asthma gehören zu den leukotrienvermittelten Wirkungen Bronchokonstriktion, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Rekrutierung von eosinophilen Granulozyten. Bei der allergischen Rhinitis werden CysLTs nach Allergenexposition sowohl während der Früh- als auch der Spätphasereaktion von der Nasenschleimhaut freigesetzt und stehen in Zusammenhang mit Symptomen der allergischen Rhinitis. Es wurde gezeigt, dass eine intranasale Provokation mit CysLTs den nasalen Atemwegwiderstand erhöht und die Symptome der nasalen Obstruktion verstärkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT₁-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien hemmte Montelukast bereits in Dosen von nur 5 mg die durch inhalatives LTD₄ hervorgerufene Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe wurde eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden beobachtet. Die durch einen β -Agonisten hervorgerufene bronchospasmodische Wirkung und die von Montelukast waren additiv. Die Behandlung mit Montelukast hemmte die Bronchokonstriktion nach Allergenprovokation sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase. Montelukast führte bei Erwachsenen und Kindern im Vergleich zu Placebo zu einer Abnahme der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie wurde unter der Behandlung mit Montelukast eine signifikante Abnahme der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im

Montelukast Aurobindo 10 mg Filmtabletten



Sputum) und im peripheren Blut bei gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Asthmakontrolle nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In Studien an Erwachsenen führten einmal täglich 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des morgendlichen FEV₁ (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) und der expiratorischen Peak-Flow-Rate am Vormittag (PEFR) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) sowie zu einer signifikanten Senkung der Gesamtanwendung von β -Agonisten (-26,1 % vs. -4,6 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert). Die von den Patienten berichtete Verbesserung der Scores der Asthmasymptome bei Tag und Nacht war unter Montelukast signifikant besser als unter Placebo.

Studien an Erwachsenen bewiesen die Fähigkeit von Montelukast, die klinische Wirkung von inhalativen Kortikosteroiden zu verstärken (% Veränderung des FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert für inhalatives Beclometason plus Montelukast vs. Beclometasone: 5,43 % vs. 1,04 %; Anwendung von Beta-Agonisten: -8,70 % vs. 2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 μ g zweimal täglich mit einem Inhalationsgerät) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war die durchschnittliche therapeutische Wirkung von Beclometasone über die gesamte 12-wöchige Studiendauer größer (% Veränderung des FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason: 7,49 % vs. 13,3 %; Anwendung von Beta-Agonisten: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ein ähnliches klinisches Ansprechen wie die mit Beclometason behandelten Patienten (z. B. erzielten 50 % der mit Beclometason behandelten Patienten eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % oder mehr gegenüber dem Ausgangswert, während von den mit Montelukast behandelten Patienten etwa 42 % das gleiche Ansprechen erreichten).

Zur Beurteilung der Wirkung von Montelukast bei der symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis wurde eine klinische Studie an Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma und gleichzeitiger saisonaler Rhinitis durchgeführt. In dieser Studie bewirkten einmal täglich verabreichte Montelukast 10-mg-Tabletten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des Daily Rhinitis Symptoms Score. Der Daily Rhinitis Symptoms Score ist der Durchschnitt des Symptomscores von nasalen Symptomen am Tag (Mittelwert aus Nasenverstopfung, Rhinorrhö, Niesen und Nasenjucken) und des Symptomscores in der Nacht (Mittelwert aus Nasenverstopfung beim Aufwachen, Einschlafschwierigkeiten

und mehrmaligem Aufwachen in der Nacht). Die Gesamtbeurteilung der allergischen Rhinitis durch die Patienten und Ärzte war im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert. Die Beurteilung der Wirksamkeit bei Asthma war in dieser Studie kein Primärziel.

In einer 8-wöchigen klinischen Studie an Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren führte die einmal tägliche Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁ 8,71 % vs. 4,16 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; AM PEFR am Vormittag 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) und zu einer Reduzierung der Anwendung von Beta-Agonisten „bei Bedarf“ (-11,7 % vs. +8,2 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert).

In einer 12-wöchigen Studie an Erwachsenen wurde eine signifikante Abnahme der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (EIB) nachgewiesen (maximaler Abfall des FEV₁ 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit auf bis zu 5 % des FEV₁-Ausgangswerts 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte 12-wöchige Studiendauer bestehen. Eine Abnahme des EIB wurde auch in einer Kurzzeitstudie an Kindern nachgewiesen (maximaler Abfall des FEV₁ 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit auf innerhalb 5 % des FEV₁-Ausgangswerts 17,76 min vs. 27,98 min). Die Wirkung wurde in beiden Studien jeweils am Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls nachgewiesen.

Bei aspirinsensitiven Asthmapatienten, die gleichzeitig inhalative und/oder orale Kortikosteroide erhielten, führte die Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Asthmakontrolle (FEV₁ 8,55 % vs. -1,74 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Reduzierung der Gesamtanwendung von Beta-Agonisten -27,78 % vs. 2,09 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Montelukast wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Nach Einnahme der 10 mg-Filmtablette wird der mittlere maximale Plasmaspiegel (C_{max}) bei Erwachsenen im Nüchternzustand 3 Stunden (T_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt 64 %. Die orale Bioverfügbarkeit und C_{max} werden von einer Standardmahlzeit nicht beeinflusst. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in klinischen Studien nachgewiesen, in denen die 10 mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wurde.

Nach Einnahme der 5-mg-Kautablette wird C_{max} bei Erwachsenen im Nüchternzustand innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit liegt bei 73 % und nimmt durch eine Standardmahlzeit auf 63 % ab.

Verteilung

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

Biotransformation

Montelukast wird umfassend metabolisiert. In Studien mit therapeutischen Dosen sind Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast im Steady State bei Erwachsenen und Kindern nicht nachweisbar.

Cytochrom P450 2C8 ist das vorrangige Enzym bei der Metabolisierung von Montelukast. Außerdem können CYP3A4 und 2C9 einen geringfügigen Beitrag zur Metabolisierung leisten, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP3A4, bei gesunden Testpersonen, die 10 mg Montelukast täglich erhielten, keine pharmakokinetischen Variablen von Montelukast veränderte. Nach Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in vitro* erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Plasma Clearance von Montelukast beträgt bei gesunden Erwachsenen im Mittel 45 ml/min. Nach einer oralen Dosis von radioaktiv markiertem Montelukast wurden 86 % der Radioaktivität in den fünf Tage lang gesammelten Fäzes und < 0,2 % im Urin wiedergefunden. In Verbindung mit den Schätzungen der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast deutet dies darauf hin, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich über die Galle ausgeschieden werden.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt. Da Montelukast und seine Metaboliten über die Galle ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Montelukast vor.

Unter hohen Dosen von Montelukast (20- und 60-Faches der für Erwachsene empfohlenen Dosis) wurde eine Abnahme der Theophyllin-Plasmakonzentration beobachtet. Dieser Effekt wurde bei der empfohlenen Dosis von 10 mg nicht festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien zur Toxizität wurden geringfügige und vorübergehende biochemische Veränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyceriden im Serum beobachtet. Anzeichen der Toxizität bei Tieren waren vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionenungleichgewichts. Diese traten bei Dosen auf, die über dem 17-Fachen der systemischen Exposition bei klinischer Dosierung lagen. Bei Affen traten die Nebenwirkungen bei Dosen ab 150 mg/kg/Tag (> 232-Faches der systemischen Exposition bei klinischer Dosis) auf.

Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fertilität noch die reproduktive Leistung bei einer systemischen Exposition, die die humantherapeutische Exposition um mehr als das 24-Fache übertraf. Bei Jungtieren wurde in einer Studie zum Einfluss auf die Fertilität von weiblichen Ratten bei Dosen von 200 mg/kg/Tag (> 69-Faches der humantherapeutischen Exposition) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. In Studien an Kaninchen wurde bei einer Exposition, die mehr als das 24-Fache der humantherapeutischen Exposition betrug, häufiger eine unvollständige Ossifikation beobachtet als bei den Kontrolltieren. Bei Ratten wurden keine Anomalien beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch von Tieren ausgeschieden wird.

Bei Mäusen und Ratten wurden nach oraler Einmalgabe von Montelukast-Natrium in einer Dosis von bis zu 5.000 mg/kg KG (15.000 mg/m² und 30.000 mg/m² bei Mäusen bzw. Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000-Fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (basierend auf einem Körpergewicht eines erwachsenen Patienten von 50 kg).

Montelukast erwies sich bei Mäusen in Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag (mehr als das 200-Fache basierend auf der systemischen Exposition) als nicht phototoxisch für UVA-, UVB- oder sichtbare Licht-Spektren.

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

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug:

Hyprolose
Hypromellose 6cP
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Carnaubawachs
Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminiumfolie/PVC-Aluminiumfolie-Bliesterpackungen:

Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089-558909 - 0
Telefax: 089-558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

84404.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

12.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig