

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Kautablette enthält 1,2 mg Aspartam.

Montelukast Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kautablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

Rosafarbene, gesprenkelte, ovale, bikonvexe, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „X“ auf der einen Seite und „52“ auf der anderen Seite. Die Größe beträgt 11,0 mm x 8,0 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten sind angezeigt als Zusatztherapie zur Asthmabehandlung bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit leichtem bis mittelgradigem persistierendem Asthma, das mit inhalativen Kortikosteroiden nur unzureichend kontrolliert werden kann und bei denen „bei Bedarf“ angewendete, kurz wirkende β -Sympathomimetika eine nicht ausreichende klinische Asthmakontrolle bewirken.

Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten können auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schweren, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und bei denen sich zeigte, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Außerdem sind Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten bei Kindern ab 2 Jahren zur Prophylaxe von Asthmaanfällen angezeigt, bei denen die vorherrschende Komponente eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist dem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen. Die Dosierung für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren beträgt eine 4 mg Kautablette täglich am Abend. Montelukast Aurobindo sollte 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Kinder, die Probleme mit der Anwendung der Kautablette haben, steht ein Granulat zur Verfügung (siehe Montelukast-Natrium Granulat Fachinformation).

Für Kinder unter 2 Jahren werden Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten nicht empfohlen.

Allgemeine Empfehlungen

Die therapeutische Wirkung von Montelukast auf die Parameter der Asthmakontrolle setzt innerhalb eines Tages ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Einnahme von Montelukast Aurobindo auch dann fortzusetzen, wenn das Asthma unter Kontrolle ist, sowie in Phasen einer Verschlechterung des Asthmas.

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

Montelukast Aurobindo als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei leichtem persistierendem Asthma:

Montelukast wird bei Patienten mit mittelgradigem persistierendem Asthma nicht als Monotherapie 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 schweren, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und bei denen sich gezeigt hat, dass sie nicht in der Lage sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Leichtes persistierendes Asthma ist definiert als Asthma mit Symptomen, die häufiger als einmal pro Woche, aber seltener als einmal pro Tag auftreten, mit mehr als zweimal pro Monat, aber seltener als einmal pro Woche auftretenden Symptomen in der Nacht und normaler Lungenfunktion zwischen den Episoden. Lassen sich die Asthmasymptome bis zur nächsten Kontrolluntersuchung (normalerweise innerhalb eines Monats) nicht zufriedenstellend beherrschen, sollte die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmatherapie empfohlenen Stufenschemas geprüft werden. Die Patienten sollten hinsichtlich ihrer Asthmakontrolle in regelmäßigen Abständen beurteilt werden.

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

Bei 2- bis 5-jährigen Patienten kann eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion die vorherrschende Manifestation des persistierenden Asthmas sein, die eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erfordert. Die Patienten sollten nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung mit Montelukast beurteilt werden. Bei nicht zufriedenstellendem

Ansprechen auf die Behandlung ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.

Behandlung mit Montelukast Aurobindo in Verbindung mit anderen Asthmatherapien:
Wenn die Behandlung mit Montelukast Aurobindo als Zusatzbehandlung zu inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, dürfen die inhalativen Kortikosteroide nicht abrupt durch Montelukast Aurobindo ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren sind 10 mg Filmdoublets erhältlich.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten keinen Kindern, die unter 2 Jahren sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten ist für Kinder unter 2 Jahren nicht nachgewiesen.

Für Kinder im Alter von 6 bis 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

Die Tablette ist vor dem Schlucken zu kauen.

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 gewohnte 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 benötigen als üblich, sollten sie sich so bald wie möglich von ihrem Arzt beraten lassen.

Inhalative oder orale Kortikosteroide dürfen nicht abrupt durch Montelukast ersetzt 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 Antiasthmika einschließlich Montelukast eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom, auftreten, einem Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wird. Diese Fälle waren in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikosteroidtherapie assoziiert. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Zusammenhang stehen können, kann weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Ärzte sollten 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.

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

Neuropsychiatrische Ereignisse wie Verhaltensänderungen, Depressionen und Suizidalität wurden in allen Altersgruppen, die Montelukast einnehmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome können schwerwiegend sein und anhalten, wenn die Behandlung nicht abgesetzt wird. Daher sollte die Behandlung mit Montelukast abgebrochen werden, wenn während der Behandlung neuropsychiatrische Symptome auftreten. Patienten und/oder Betreuungspersonen sollen angewiesen werden, auf neuropsychiatrische Ereignisse zu achten und den Arzt zu informieren, wenn derartige Verhaltensänderungen auftreten.

Montelukast Aurobindo enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Montelukast Aurobindo enthält Natrium:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kautablette, 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.

Die für Montelukast errechnete Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch Cytochrom P450 (CYP3A4, 2C8 und 2C9) metabolisiert wird, ist - besonders bei Kindern - Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein 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. 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 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 Aurobindo 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 nicht bekannt, ob Montelukast/Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Montelukast Aurobindo 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 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 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren
- 5 mg Kautabletten bei ca. 1.750 Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren und
- 4 mg Kautabletten bei 851 Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

In einer klinischen Studie an Patienten mit persistierendem Asthma wurde Montelukast wie folgt untersucht:

- 4 mg Granulat und 4 mg Kautabletten bei 1.038 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren.

Über folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei mit Montelukast behandelten Asthmapatienten häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und mit höherer Inzidenz als unter Placebo berichtet:

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)	Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren (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

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 verändert.

Insgesamt wurden 502 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate lang behandelt. Das Sicherheitsprofil veränderte sich auch bei diesen Patienten nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung berichtet wurde, sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach spezifischen Nebenwirkungen geordnet. Die Häufigkeitsangaben wurden auf Basis der relevanten klinischen Studien ermittelt.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie*
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 Infiltration der Leber	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Abnorme Träume einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühl, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor [§])	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), pulmonale Eosinophilie	Sehr selten

Brustraums und Mediastinums		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö [‡] , Übelkeit [‡] , Erbrechen [‡]	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Serumtransaminasenwerte (ALT, AST)	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag [‡]	Häufig
	Blutergüsse, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber [‡]	Häufig
	Asthenie/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme	Gelegentlich
* Häufigkeitskategorie: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in der Datenbank zu klinischen Studien berichtete Inzidenz: 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, 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		

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 Dosen bis zu 1000 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.

Maßnahmen bei einer Überdosierung

Es liegen keine bestimmten Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast durch Peritoneal- oder Hämodialyse dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonisten
ATC-Code: R03DC03

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) handelt es sich um wirksame, von verschiedenen Zellen einschließlich Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, stark entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort Bronchokonstriktion, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Rekrutierung von eosinophilen Granulozyten.

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 LTD_4 hervorgerufene Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe wurde eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden beobachtet. Die durch einen β -Agonisten hervorgerufene bronchodilatatorische 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 Sputum) nachgewiesen. Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren führte Montelukast im Vergleich zu Placebo zu einer Abnahme der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut bei gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Asthmakontrolle.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In Studien an Erwachsenen führten einmal täglich 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des morgendlichen FEV_1 (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 des Gesamtbedarfs an 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 größer 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. Beclometason: 5,43 % vs. 1,04 %; Anwendung von β -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 Beclometason über die gesamte 12-wöchige Studiendauer größer (% Veränderung des FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason: 7,49 % vs. 13,3 %; Anwendung von β -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 um ca. 11 % oder mehr gegenüber dem Ausgangswert, während von den mit Montelukast behandelten Patienten etwa 42 % das gleiche Ansprechen erreichten).

In einer 12-wöchigen placebokontrollierten Studie an Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 4 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung der Parameter der Asthmakontrolle unabhängig von einer Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln (sog. Controller) zur Dauertherapie (Kortikosteroide oder Natriumcromoglykat inhalativ/mittels Inhalationsgerät) erreicht werden. 60 % der Patienten erhielten keinen Controller. Montelukast verbesserte im Vergleich zu Placebo die Asthmasymptomatik sowohl tagsüber (Husten, Giemen, erschwerte Atmung und Einschränkung der Aktivität) als auch während der Nacht. Außerdem reduzierte Montelukast im Vergleich zu Placebo den Verbrauch an β -Agonisten „bei Bedarf“ und die Notfalltherapie mit Kortikosteroiden bei einer Asthmaverschlechterung. Die mit Montelukast behandelten Patienten hatten mehr Tage ohne Asthmapeschwerden als die Patienten, die Placebo erhielten. Eine therapeutische Wirkung wurde bereits nach Einnahme der ersten Dosis erzielt.

In einer 12 monatigen placebokontrollierten Studie an Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit leichtem Asthma und episodischen Exazerbationen senkte die einmal tägliche Gabe von 4 mg Montelukast die jährliche Anzahl der asthmatischen Exazerbationsepisoden (EEs) im Vergleich zu Placebo signifikant ($p \leq 0,001$) (1,60 EEs vs. 2,34 EEs). (Eine EE war definiert als 3 aufeinanderfolgende Tage mit Symptomen am Tag, die eine Anwendung von β -Agonisten oder von Kortikosteroiden [oral oder inhalativ] oder eine Krankenhauseinweisung wegen Asthma erforderten). Die prozentuale Senkung der jährlichen EE-Rate betrug 31,9 % (95 % KI: 16,9; 44,1).

In einer placebokontrollierten Studie an Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit intermittierendem, aber nicht persistierendem Asthma wurde eine Behandlung mit Montelukast über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Dabei wurden entweder einmal täglich 4 mg Montelukast verabreicht oder eine Reihe von 12-tägigen Behandlungszyklen angewendet, die jeweils zu Anfang einer Episode mit intermittierenden Symptomen begonnen wurden. Zwischen den mit Montelukast Aurobindo 4 mg Kautabletten und den mit Placebo behandelten Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der zu einem Asthmaanfall führenden Asthmaepisoden festgestellt. Diese waren definiert als Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen, wie ungeplantes Aufsuchen einer Arztpraxis, einer Notaufnahme oder eines Krankenhauses oder eine Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Kortikosteroiden.

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; PEFR am Vormittag 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) und zu einer Reduzierung des Bedarfs an β -Agonisten „bei Bedarf“ (-11,7 % vs. +8,2 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert).

In einer 12-monatigen Studie an Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma wurde die Wirksamkeit von Montelukast mit der von inhalativem Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen. Hinsichtlich der Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation, des primären Endpunkts, war Montelukast dem Fluticason nicht unterlegen. Im Durchschnitt nahm der Prozentsatz der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation während der 12 monatigen Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % zu. Der Unterschied zwischen den Gruppen war hinsichtlich der angepassten Mittelwerte des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation statistisch signifikant (-2,8 %; 95 % KI: -4,7; -0,9), lag jedoch innerhalb der vordefinierten Grenze für eine klinische Nicht-Unterlegenheit.

Sowohl Montelukast als auch Fluticason verbesserten während der 12-monatigen Behandlung auch die asthmaspezifischen sekundären Endpunkte:

FEV₁ nahm in der Montelukast-Gruppe von 1,83 l auf 2,09 l und in der Fluticason-Gruppe von 1,85 l auf 2,14 l zu. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die angepassten Mittelwerte der FEV₁-Zunahme betrug -0,02 l (95 % KI: -0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg gegenüber dem Ausgangswert in % des FEV₁-Sollwerts betrug 0,6 % in der Montelukast-Gruppe und 2,7 % in der Fluticason-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die angepassten Mittelwerte der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in % des FEV₁-Sollwerts war signifikant: -2,2 % (95 % KI: -3,6; -0,7).

Der Prozentsatz der Tage mit Anwendung von β -Agonisten sank von 38,0 % auf 15,4 % in der Montelukast-Gruppe und von 38,5 % auf 12,8 % in der Fluticason-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der angepassten Mittelwerte des Prozentsatzes der Tage mit Anwendung von β -Agonisten war signifikant: 2,7 % (95 % KI: 0,9; 4,5).

Der Prozentsatz der Patienten mit Asthmaanfällen (definiert als Phase sich verschlechternden Asthmas, die eine orale Steroidtherapie, einen ungeplanten Arztbesuch, einen Besuch in der Notfallaufnahme oder eine Krankenhauseinweisung erforderte) betrug 32,2 % in der Montelukast-Gruppe und 25,6 % in der Fluticason-Gruppe; die Odds Ratio von 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84) war signifikant.

Der Prozentsatz 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 hinsichtlich der angepassten Mittelwerte war signifikant: 7,3 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

In einer 12-wöchigen Studie an Erwachsenen wurde eine signifikante Abnahme der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion nachgewiesen (maximaler Abfall des FEV₁ 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV₁-Ausgangswerts 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte 12-wöchige Studiendauer bestehen. Eine Abnahme der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion wurde auch in einer Kurzzeitstudie an Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren nachgewiesen (maximaler Abfall des FEV₁ 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % 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 Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die gleichzeitig inhalative und/oder orale Kortikosteroide erhielten, führte die Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Asthmakontrolle (FEV_1 8,55 % vs. - 1,74 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Reduzierung der Gesamtanwendung von β -Agonisten -27,78 % vs. 2,09 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Montelukast wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Nach Einnahme einer 10-mg-Filmtablette auf nüchternen Magen wird der mittlere maximale Plasmaspiegel (C_{max}) bei Erwachsenen 3 Stunden (t_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt 64 %. 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 einer 5-mg-Kautablette auf nüchternen Magen wird C_{max} bei Erwachsenen innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit liegt bei 73 % und nimmt durch eine Standardmahlzeit auf 63 % ab.

Nach Gabe der 4-mg-Kautablette an nüchterne Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren wird C_{max} innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die mittlere C_{max} ist 66 % höher und die mittlere C_{min} niedriger als bei Erwachsenen nach Einnahme einer 10-mg-Filmtablette.

Verteilung

Montelukast wird zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im *Steady-state* durchschnittlich 8 bis 11 Liter. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast weisen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke 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 Intraconazol, 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 Plasmaclearance 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. Diese Ergebnisse zusammen mit den Schätzungen der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast deuten 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. Von 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 einmal täglich 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 Triglyzeriden im Serum beobachtet. Anzeichen von Toxizität bei Tieren waren vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts. 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.

Bei einer systemischen Exposition, die die humantherapeutische Exposition um mehr als das 24-Fache übertraf, beeinträchtigte Montelukast in tierexperimentellen Studien weder die Fertilität noch die reproduktive Leistung. 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 nachgewiesen, 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 Dosen von bis zu 5000 mg/kg KG (15.000 mg/m² und 30.000 mg/m² KOF 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 unter Einwirkung von UVA-, UVB- oder sichtbarem Licht-Spektrum.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose 2 % (6 - 10 mPas)
Croscarmellose-Natrium
Eisen(III)-oxid
Aspartam
Kirsch-Aroma, künstlich
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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

Montelukast Aurobindo Kautabletten sind erhältlich in PVC/Polyamid/Aluminiumfolie/PVC-Blisterpackungen mit 20, 50 und 100 Kautabletten.

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

84750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. September 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

07.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig