

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Zentiva 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 10 mg Montelukast.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Beigefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Zentiva ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Bei Asthmapatienten, bei denen Montelukast Zentiva zur Behandlung des Asthmas indiziert ist, kann Montelukast Zentiva auch zur Symptomlinderung bei saisonaler allergischer Rhinitis eingesetzt werden.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von Montelukast Zentiva auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Montelukast Zentiva kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast Zentiva sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen. Montelukast Zentiva sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln mit demselben Wirkstoff (Montelukast) angewendet werden.

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

Montelukast Zentiva und andere Behandlungsformen bei Asthma

Montelukast Zentiva kann als Erweiterung einer bestehenden Therapie eingesetzt werden.

Inhalative Kortikosteroide

Montelukast Zentiva kann als Zusatzbehandlung angewendet werden, wenn mit inhalativen Kortikosteroiden plus bedarfsweise angewendeten kurz wirksamen β -Sympathomimetika keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Von einem inhalativen Kortikosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast Zentiva umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Für Kinder im Alter von 6–14 Jahren stehen *5-mg-Kautabletten* zur Verfügung.

Für Kinder im Alter von 2–5 Jahren stehen *4-mg-Kautabletten* 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, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollten eine geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer β -Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, sollte er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Von einem inhalativen oder oralen Kortikoid 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, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei einem Churg-Strauss-Syndrom auftreten, einem Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Steroiden behandelt wird. Diese Fälle waren manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie 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 vaskulären Exanthems, einer Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

Die Behandlung mit Montelukast ändert nichts daran, dass Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma die Einnahme von Acetylsalicylsäure und anderen nicht steroidal entzündungshemmern meiden müssen.

Nach der Einnahme von Montelukast Zentiva 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 Zentiva soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch verschreibende Personen erfolgen, wenn derartige Ereignisse auftreten.

Sonstige Bestandteile

Montelukast Zentiva enthält Lactose-Monohydrat.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Montelukast Zentiva nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzten Therapien angewandt werden. In Arzneimittel-Interaktionsstudien hatte die empfohlene therapeutische Dosis von Montelukast keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik folgender 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 potenter CYP2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel) zeigten, dass Montelukast CYP2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher wird nicht erwartet, dass Montelukast deutlich den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon und Repaglinid).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP2C8 und in geringerem Ausmaß von -2C9 und -3A4 ist. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP2C8 als auch von -2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition von Montelukast um das 4,4-Fache. Es ist keine routinemäßige Dosisanpassung von Montelukast bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil oder anderen potenten Inhibitoren von CYP2C8 erforderlich, aber der Arzt sollte sich über die Möglichkeit vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen bewusst sein.

Basierend auf *In-vitro*-Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Trimethoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg in der systemischen Exposition von Montelukast.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Vorhandene Daten zur Untersuchung schwerer Geburtsfehler aus publizierten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zur Anwendung von Montelukast bei schwangeren Frauen haben kein arzneimittelbezogenes Risiko nachgewiesen. Die vorhandenen Studien weisen methodische Einschränkungen auf, wie unter anderem kleine Fallzahlen, in einigen Fällen retrospektive Datenerhebung sowie inkonsistente Vergleichsgruppen.

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

Stillzeit

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

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

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

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 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 pädiatrischen Asthmapatienten 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)	Pädiatrische Patienten 6–14 Jahre (eine 8-wöchige Studie, n = 201; zwei 56-wöchige Studien, n = 615)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	

In den Verlängerungsphasen klinischer Prüfungen mit einer reduzierten Patientenzahl (Dauer bis zu 2 Jahren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für pädiatrische Patienten zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitsangabe
--------------------------	-----------------------	--------------------------

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege ¹	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, Angstzustände, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor ²)	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesien/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), pulmonale Eosinophilie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ³ , Übelkeit ³ , Erbrechen ³	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT])	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ³	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfen	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich

und Harnwege		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie ³	Häufig
	Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme	Gelegentlich

Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete Häufigkeit: 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 ($< 1/10.000$).

¹ Diese Nebenwirkung wurde sehr häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten, und auch sehr häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.

² Häufigkeitsangabe: Selten

³ Diese Nebenwirkung wurde häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten, und auch häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen klinischer Prüfungen bei persistierendem Asthma wurde Montelukast erwachsenen Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien Patienten in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag ca. eine Woche lang verabreicht. Klinisch relevante Nebenwirkungen waren dabei nicht zu verzeichnen.

Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und 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 entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast 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 peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Leukotrien-Rezeptorantagonist, ATC-Code: R03DC03.

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) handelt es sich um wirksame, u. a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide.

Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-(CysLT-)Rezeptoren. Der Rezeptortyp CysLT₁ (Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor vom Subtyp 1) kommt in den Atemwegen des Menschen (unter anderem in den glatten Muskelzellen der Luftwege und Luftwegsmakrophagen) sowie auf anderen entzündungsvermittelnden Zellen vor (zum Beispiel auf eosinophilen Granulozyten und verschiedenen myeloiden Stammzellen).

CysLT werden mit der Pathophysiologie des Asthmas und der allergischen Rhinitis in Verbindung gebracht. Im Rahmen der Asthmaerkrankung vermitteln Leukotriene u. a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten. Bei allergischer Rhinitis werden CysLT-Rezeptoren nach Allergenprovokation im Rahmen sowohl der Früh- als auch der Spätreaktion aus der Nasenschleimhaut freigesetzt. Sie sind mit den Symptomen der allergischen Rhinitis assoziiert. Eine intranasale Provokation mit CysLT erhöht nachweislich den Widerstand der nasalen Luftwege und verstärkt die Symptome der nasalen Obstruktion.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 LTD₄ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von zwei Stunden nachweisbar. Hierbei handelt es sich um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von β -Agonisten additiven Effekt. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung sowohl der Früh- als auch Spätreaktion nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie war unter der Behandlung mit Montelukast eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) und im peripheren Blut nachzuweisen, bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Prüfungen an Erwachsenen konnte unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung folgender Parameter erzielt werden: forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁) am Morgen (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), morgendlicher Peak-Flow-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an β -Agonisten (-26,1 % vs. -4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Verbesserung der Asthmasymptomatik tagsüber und während der Nacht unter Montelukast signifikant günstiger als unter Placebo.

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β -Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 μ g zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an 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 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % und mehr.

In einer klinischen Studie wurde Montelukast als Mittel zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren untersucht, die an Asthma und zusätzlich an saisonaler allergischer Rhinitis litten. In dieser Studie bewirkten Montelukast-10 mg-Tabletten, einmal täglich verabreicht, im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung im Daily Rhinitis Symptoms Score. Der Daily Rhinitis Symptoms Score ist der Durchschnittswert aus Daytime Nasal Symptoms Score (Mittelwert aus nasaler Kongestion, Rhinorrhö, Niesen und Nasenjucken) und Night-time Symptoms Score (Mittelwert aus den Scores für nasale Kongestion beim Aufwachen, Einschlafschwierigkeiten und nächtliches Wachwerden). Globale Einschätzungen der allergischen Rhinitis durch Patienten und Ärzte verbesserten sich signifikant im Vergleich zu Placebo. Die Beurteilung der Wirksamkeit gegen Asthma war keine primäre Zielgröße dieser Studie.

Im Rahmen einer achtwöchigen klinischen Studie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (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 Bedarfs 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 Kortikoiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung asthmaspezifischer Zielkriterien im Vergleich zu Placebo erreicht werden (FEV₁: 8,55 % vs. -1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Bedarfs an 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-Filmtablette wird der mittlere Plasmaspitzen Spiegel (C_{\max}) bei nüchternen Erwachsenen drei Stunden (T_{\max}) nach der Einnahme erreicht. Die bei durchschnittlich 64 % liegende orale Bioverfügbarkeit und C_{\max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Prüfungen, die dem Nachweis der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit bzw. Verträglichkeit dienten, wurde die 10-mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Für die 5-mg-Kautablette wird C_{\max} bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von zwei 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 Plasmaprotein 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 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 oral verabreichten Dosis von radioaktiv markiertem Montelukast wurden 86 % der Radioaktivität in den fünf Tage lang gesammelten Fäzes und < 0,2 % im Urin wiedergefunden. Diese Ergebnisse und die Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich biliär ausgeschieden werden.

Spezielle Charakteristika bei Patienten

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter bis mäßiggradiger Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) liegen noch keine pharmakokinetischen Daten von Montelukast vor.

Unter hohen Dosierungen von Montelukast (20- und 60-fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beobachten. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet, die transientser Natur waren. Bei Tieren traten als Zeichen der toxischen Wirkung vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Diese Effekte traten bei Dosierungen auf, die zu systemischen Expositionen von mehr als dem 17-Fachen der bei klinischer Dosis beobachteten systemischen Exposition führten. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei Dosen ab 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232-Fachen der bei klinischer Dosierung beobachteten systemischen Exposition) auf.

In tierexperimentellen Studien beeinträchtigte Montelukast bei einer systemischen Exposition welche die klinische systemische Exposition um mehr als das 24-Fache überstieg weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung. Bei Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit von weiblichen Ratten bei 200 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 69-Fachen der klinischen systemischen Exposition) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. In Studien an Kaninchen wurde bei einer systemischen Exposition von mehr als dem 24-Fachen der klinischen systemischen Exposition, die nach therapeutischer Dosis beobachtet wurde, häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Tieren. Bei Ratten wurden keine abnormen Veränderungen beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und bei Tieren in die Muttermilch übergeht.

Bei Mäusen und Ratten wurden nach oraler Einmalgabe von Montelukast-Natrium in einer Dosierung von bis zu 5.000 mg/kg KG (15.000 mg/m² KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m² KOF bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entspricht 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 Dosierungen bis zu 500 mg/kg/Tag (ca. > 200-fach basierend auf der systemischen Exposition) als nicht phototoxisch für UVA, UVB oder Spektren des sichtbaren Lichts.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen:
20, 50, 100 und 10 (Musterpackung) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb
Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

78212.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.09.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.09.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).