FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Zentiva 4 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 4 mg Montelukast.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Kautablette enthält 4,8 mg Aspartam (E 951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Rosafarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit einer Größe von 11,0 x 8,0 mm und der Prägung „M4“ auf einer Seite.

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.

Montelukast Zentiva kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Montelukast Zentiva 4 mg Kautabletten sind bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Dieses Arzneimittel ist dem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen.
Die empfohlene Dosis für Kinder von 2–5 Jahren beträgt eine 4-mg-Kautablette täglich am Abend. Montelukast Zentiva 4 mg Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Bei 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 als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikoiden bei leichtem persistierenden Asthma
Montelukast wird nicht als Monotherapie bei Patienten mit mittelgradigem persistierenden Asthma empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Bei leichtem persistierenden Asthma treten Asthmasymptome öfter als einmal pro Woche, aber weniger als einmal pro Tag auf, mehr als zweimal pro Monat, aber weniger als einmal pro Woche kommt es zu Beschwerden in der Nacht, wobei die Lungenfunktion zwischen den Episoden normal ist. Lassen sich die Asthmabeschwerden 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 Wirksamkeit der Asthmabehandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Montelukast Zentiva als Asthmaprophylaxe bei 2- bis 5-jährigen Kindern mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion als überwiegender Komponente
Bei 2- bis 5-jährigen Patienten kann eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion die vorherrschende Manifestation von persistierendem Asthma sein, die eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erfordert. Der Effekt von Montelukast ist nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung zu bewerten. Bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.

Montelukast Zentiva und andere Behandlungsformen bei Asthma
Wenn die Behandlung mit Montelukast Zentiva als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, soll von einem inhalativen Kortikosteroid nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast Zentiva umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren stehen *10-mg-Filmtabletten* zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche
Geben Sie Montelukast Zentiva 4 mg Kautabletten keinen Kindern, die unter 2 Jahren sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast Zentiva 4 mg Kautabletten ist für Kinder unter 2 Jahren nicht nachgewiesen.
Für Kinder im Alter von 6–14 Jahren stehen 5-*mg-Kautabletten* zur Verfügung.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten sind 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. 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 Antiasthmatika, 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 steroidalen Entzündungshemmern meiden 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. Weisen Sie die Patienten und/oder das Pflegepersonal darauf hin, auf neuropsychiatrische Ereignisse zu achten, und weisen Sie sie an, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn diese Verhaltensänderungen auftreten.

Sonstige Bestandteile
Montelukast Zentiva enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein.
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 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 darf bei stillenden Müttern nur angewendet 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 bei Patienten mit persistierendem Asthma wie folgt untersucht:
- 10-mg-Filmtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma.
- 5-mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Asthmapatienten zwischen 6 und 14 Jahren.
- 4-mg-Kautabletten bei 851 pädiatrischen Asthmapatienten zwischen 2 und 5 Jahren.

Montelukast wurde in klinischen Studien bei Patienten mit intermittierendem Asthma wie folgt untersucht:
– 4-mg-Kautabletten bei 1.038 pädiatrischen Asthmapatienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren.

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Asthmapatienten unter Montelukast häufig (≥ 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)**	**Pädiatrische Patienten 2–5 Jahre (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

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.

Insgesamt wurden 502 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate lang behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in der Tabelle unten nach Systemorganklasse und nach spezifischen Nebenwirkungen 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 und Harnwege	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
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 (≥ 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).

[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 (LTC_4, LTD_4, LTE_4) 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 und bewirken dort u. a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen
Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an $CysLT_1$-Rezeptoren bindet.

In klinischen Studien bewirkte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch LTD_4 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) nachzuweisen. Bei erwachsenen Patienten und bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 14 Jahren war bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut nachzuweisen.

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 exspiratorisches Volumen (FEV_1) 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 FEV_1: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β-Agonisten: –8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV_1: 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 FEV_1 von ca. 11 % und mehr.

In einer zwölfwöchigen placebokontrollierten Studie an Kindern von 2–5 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 4 mg Montelukast eine Verbesserung der asthmaspezifischen Zielparameter im Vergleich zu Placebo, unabhängig von einer Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln (Controller) zur Dauertherapie (Kortikosteroide oder Cromoglicinsäure inhalativ/mittels Inhalationsgerät), erreicht werden. 60 % der Patienten erhielten keinen Controller. Montelukast verbesserte im Vergleich zu Placebo sowohl die Asthmasymptomatik tagsüber (mit Husten, giemenden Atemgeräuschen, erschwerter Atmung und Einschränkung der Aktivität) als auch während der Nacht. Ebenso reduzierte Montelukast im Vergleich zu Placebo den Verbrauch an β-Agonisten bei Bedarf und von notfallmäßig verabreichten Kortikosteroiden bei einer Asthmaverschlechterung. Bei Patienten, die mit Montelukast behandelt wurden, wurden mehr Tage ohne Asthmabeschwerden verzeichnet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Ein Behandlungseffekt wurde bereits nach Einnahme der ersten Dosis erzielt.

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

In einer placebokontrollierten Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 5 Jahren mit intermittierendem, aber nicht persistierendem Asthma wurde eine Behandlung mit Montelukast über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Dabei wurde Montelukast entweder als einmal tägliche 4-mg-Gabe oder als eine Reihe zwölftägiger Behandlungszyklen angewendet, die

jeweils zu Anfang einer Episode mit intermittierenden Symptomen begonnen wurde. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten Montelukast 4 mg und denen unter Placebo in der Anzahl der zu einem Asthmaanfall führenden Asthmaepisoden festgestellt, wobei definiert war, dass der Einsatz medizinischer Ressourcen, wie ungeplantes Aufsuchen einer Arztpraxis, einer Notambulanz oder eines Krankenhauses bzw. eine Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Kortikosteroiden, erforderlich wurde.

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 (FEV_1: 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 zwölfmonatigen Studie bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma wurde die Wirksamkeit von Montelukast mit 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 wurde der Prozentsatz der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation über die zwölfmonatige Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least Square] means) des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation statistisch signifikant (–2,8 %; 95 %-KI: –4,7; –0,9), jedoch innerhalb der vordefinierten Grenze für eine klinische Nichtunterlegenheit. Sowohl Montelukast als auch Fluticason verbesserten über die zwölfmonatige Behandlung asthmaspezifische sekundäre Endpunkte:

- FEV_1 wurde unter Montelukast von 1,83 l auf 2,09 l und unter Fluticason von 1,85 l auf 2,14 l erhöht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der FEV_1-Erhöhung betrug –0,02 l (95 %-KI: 0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in % des FEV_1-Sollwertes betrug 0,6 % unter Montelukast und 2,7 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der Veränderung vom Ausgangswert in % des FEV_1-Sollwertes war signifikant: –2,2 % (95 %-KI: –3,6; –0,7).
- Der Prozentsatz der Tage mit Anwendung von ß-Agonisten sank von 38,0 % auf 15,4 % unter Montelukast und von 38,5 % auf 12,8 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte des Prozentsatzes der Tage mit Bedarf an β-Agonisten war signifikant: 2,7 % (95 %-KI: 0,9; 4,5).
- Der prozentuale Anteil der Patienten mit Asthmaanfällen (Asthmaanfall definiert als eine Phase sich verschlechternden Asthmas, die zu der Notwendigkeit einer oralen Steroidtherapie, einer ungeplanten Arztkonsultation, der Inanspruchnahme eines Notdienstes oder einer Krankenhauseinweisung führt) 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 Anteil der Patienten mit systemischer (vorwiegend oraler) Anwendung von Kortikosteroiden während der Studiendauer betrug 17,8 % in der Montelukast-Gruppe und 10,5 % in der Fluticason-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte war signifikant: 7,3 % (95 %-KI: 2,9; 11,7).

In einer zwölfwöchigen Studie an Erwachsenen war eine signifikante Reduktion der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (exercise induced bronchoconstriction, EIB) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV_1: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV_1 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 zwischen 6 und 14 Jahren nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV_1: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV_1 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 (FEV_1: 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 Plasmaspitzenspiegel (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 %.

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

Verteilung
Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaeiweiß gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady State durchschnittlich 8–11 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 transienter 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 beobachten 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/m^2 KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m^2 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

Mikrokristalline Cellulose (E 460i)
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Crospovidon (Typ B)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Hyprolose (E 463)
Natriumedetat (Ph. Eur.) (E 386)
Kirscharoma
Aspartam (E 951)
Talkum (E 553b)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen:
20, 28, 50, 100 und 10 (Musterpackung) Kautabletten.

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

78210.00.00

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

12.2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.