

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Montelukast STADA® 10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 10 mg Montelukast als Montelukast-Natrium.

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.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast STADA® ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten ab 15 Jahren, 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 STADA® zur Behandlung des Asthmas indiziert ist, kann Montelukast STADA® auch zur Symptomlinderung bei saisonaler allergischer Rhinitis eingesetzt werden.

Außerdem kann Montelukast STADA® 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 einmal täglich am Abend.

Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von Montelukast STADA® auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Montelukast STADA® kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast STADA® sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen. Montelukast STADA® 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 STADA® und andere Behandlungsformen bei Asthma:

Montelukast STADA® kann zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie angewendet werden.

Inhalative Kortikosteroide: Die Behandlung mit Montelukast STADA® kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, wenn inhalative Kortikosteroide und die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Sympathomimetika keine ausreichende klinische Kontrolle erreichen. Von einem inhalativen Kortikosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast STADA® umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

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

10-mg-Filmtabletten sind für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren vorgesehen.

5-mg-Kautabletten sind für Kinder im Alter von 6–14 Jahren vorgesehen.

4-mg-Kautabletten sind für Kinder im Alter von 2–5 Jahren vorgesehen.

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 Vorichtsmaßnahmen 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 Churg-Strauss-Syndrom auftreten, ein 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, Verschlechterung der pulmonalen Sympto-

matik, 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 Aspirin 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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit 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 Substanzen: 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, Repaglinid).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP 2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP 2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition von Montelukast um das 4,4-Fache. Es ist keine routinemäßige Dosisanpassung von Montelukast bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil oder anderen potenten Inhibitoren von CYP 2C8 erforderlich, aber der Arzt sollte sich über die Möglichkeit vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen bewusst sein.

Basierend auf *in-vitro*-Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP 2C8 (z.B. Trimethoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP 3A4, 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 STADA® 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 STADA® 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 STADA® 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:

Organsystem	Erwachsene und Jugendliche 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	

- 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 (≥ 1/100, < 1/10) und häufiger als unter Placebo berichtet.

Siehe Tabelle oben

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 folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach spezifischen Nebenwirkungen geordnet. Die Häufigkeitsangaben wurden basierend auf relevanten klinischen Studien bewertet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 Labor-Parameter 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: Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung. Leukotrienrezeptor-Antagonist
ATC-Code: R03D C03

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₂, LTD₂, LTE₂) handelt es sich um wirksame, u.a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eicosanoide. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT). 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 Asthma 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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitsangabe*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege [†]	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor [§])	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndroms (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), Pulmonale Eosinophilie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe [‡] , Übelkeit [‡] , Erbrechen [‡]	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT])	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag [‡]	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie [‡]	Häufig
	Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme	Gelegentlich

* Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete Häufigkeit: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Sehr selten ($< 1/10.000$).

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

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

[§] Häufigkeitsangabe: Selten

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 Affi-

nität 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 2 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 Nighttime Symptoms Score

(Mittelwert aus den Scores für nasale Kon-
gestion beim Aufwachen, Einschlafschwie-
rigkeiten und nächtliches Wachwerden).
Globale Einschätzungen der allergischen
Rhinitis durch Patienten und Ärzte verbes-
serten sich signifikant im Vergleich zu Pla-
cebo. Die Beurteilung der Wirksamkeit ge-
gen 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 Lungen-
funktion (FEV₁: 8,71% vs. 4,16% Verände-
rung 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 Erwachse-
nen 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 zwölf-
wöchige Studiendauer unverändert besteh-
en. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso
in einer Kurzzeitstudie an Kindern nachge-
wiesen 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 Dosierungs-
intervalls.

Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthma-pa-
tienten, die zusätzlich mit inhalativen und/
oder oralen Kortikoiden behandelt wurden,
konnte unter der Therapie mit Montelukast
eine signifikante Verbesserung asthmaspe-
zifischer Zielkriterien im Vergleich zu Placebo
erreicht werden (FEV₁: 8,55% vs. -1,74%
Veränderung zum Ausgangswert und Sen-
kung 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 3 Stunden
(T_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die bei
durchschnittlich 64% liegende orale Biover-
fügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Stan-
dardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen
Prüfungen, die dem Nachweis der Wirksam-
keit und der Unbedenklichkeit bzw. Verträglich-
keit dienten, wurde die 10 mg Filmtablette
unabhängig von den Mahlzeiten eingenom-
men.

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

Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99% an Plas-
maeiweiß gebunden vor. Das Verteilungs-
volumen von Montelukast beträgt im Steady
State durchschnittlich 8–11 Liter. Untersu-
chungen 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 Stun-
den nach der Gabe in allen anderen Ge-
weben minimal.

Metabolismus

Montelukast wird in großem Umfang ver-
stoffwechselt. In Studien mit therapeutischen
Dosen liegen im Steady State die Plasma-
konzentrationen der Metaboliten von Monte-
lukast unterhalb der Nachweisgrenze. Dies
trifft sowohl für Erwachsene als auch für
Kinder zu.

Cytochrom P450 2C8 ist das vorrangige
Enzym bei der Metabolisierung von Monte-
lukast. Außerdem können CYP3A4 und 2C9
einen geringfügigen Beitrag zur Metabolisie-
rung leisten, obwohl gezeigt wurde, dass
Itraconazol, ein Inhibitor von CYP3A4, bei
gesunden Testpersonen, die 10 mg Monte-
lukast täglich erhielten, keine pharmakokine-
tischen Variablen von Montelukast veränderte.

Nach Befunden, die an Mikrosomen der
menschlichen Leber *in vitro* erhoben wur-
den, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9,
1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeuti-
schen Montelukast-Plasmakonzentrationen
nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten
an der therapeutischen Wirkung von Monte-
lukast ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Plasma-Clearance von Montelukast be-
trägt bei gesunden Erwachsenen im Mittel
45 ml/min. Nach einer oral verabreichten
Dosis von radioaktiv markiertem Monte-
lukast 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 Metabo-
liten nahezu ausschließlich biliär ausge-
schieden werden.

Spezielle Charakteristika bei Patienten

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit
leichter bis mäßiggradiger Leberinsuffizienz
sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.
Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffi-
zienz liegen nicht vor. Da Montelukast und
seine Metaboliten biliär ausgeschieden wer-
den, ist nicht zu erwarten, dass eine Dosis-
anpassung bei Patienten mit Niereninsuffi-
zienz notwendig ist. Für Patienten mit schwe-
rer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score >9)
liegen noch keine pharmakokinetischen Da-
ten von Montelukast vor.

Unter hohen Dosierungen von Montelu-
kast (20- und 60fach über der für Erwach-
sene empfohlenen Dosis) war eine Sen-
kung der Theophyllin-Plasmakonzentration
zu beobachten. Dieser Effekt war nicht un-
ter der empfohlenen Dosis von 10 mg fest-
stellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wur-
den geringfügige Laborwertveränderungen
von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und
Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese
waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren
traten als Nebenwirkungen vermehrter Spei-
cheffluss, gastrointestinale Symptome, we-
iche Stühle und Störungen des Ionengleich-
gewichts auf. Dies wurde bei Dosierungen,
die über dem 17fachen der systemischen
Exposition der klinischen Dosis lagen, be-
obachtet. Bei Affen traten diese Nebenwir-
kungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/
Tag (entsprechend dem >232fachen der
systemischen Exposition der therapeuti-
schen Dosis) auf.

Montelukast beeinträchtigte in tierexperi-
mentellen Studien weder die Fruchtbarkeit
noch die Fortpflanzungsleistung bei einer
systemischen Exposition, die diejenige einer
therapeutischen Dosis um mehr als das
24fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde
in der Studie zum Einfluss auf die Frucht-
barkeit von weiblichen Ratten eine leichte
Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug
die Dosis 200 mg/kg/Tag (>69fache der
systemischen Exposition einer therapeuti-
schen Dosis). In Studien an Kaninchen wur-
de häufiger eine unvollständige Verknöche-
rung beobachtet als bei den unbehandelten
Kontrolltieren. Die systemische Exposition
lag dabei über dem 24fachen der einer
therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden
keine Abnormalitäten beobachtet. Es wurde
gezeigt, dass Montelukast die Plazenta-
schranke passiert und in die Muttermilch
bei Tieren 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 ent-
sprach dem 25.000fachen der empfohlenen
humantherapeutischen Tagesdosis für Er-
wachsene (bei einem Körpergewicht von
50 kg).

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Croscar-
mellose-Natrium (E 468), Lactose-Monohy-
drat, Natriumedetat (Ph.Eur.), Magnesium-
stearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b).

Filmüberzug:

Hyprolose (E 463), Hypromellose (E 464),
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.

Originalpackungen mit 10, 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

78209.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. März 2015

10. Stand der Information

Dezember 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin