Montelukast Sandoz 4 mg-Kautabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Jede Kautablette enthält 4 mg Montelukast als Montelukast-Natrium.
Sonstige Bestandteile: Aspartam (E 951) 0,96 mg pro Tablette.
Kirscharoma (enthält Allura Rot (E 129) 1,54 Mikrogramm pro Tablette.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Kautablette.
Ovale Tabletten, Rosa bis leicht gesprenkeltes Rosa, mit einseitiger Prägung „4“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Montelukast Sandoz ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 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 ß-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.
Montelukast Sandoz kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren 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 Sandoz bei Kindern ab 2 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Dieses Arzneimittel ist dem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen.
Die Dosierung für Kinder von 2-5 Jahren beträgt eine 4 mg-Kautablette täglich am Abend. Montelukast Sandoz sollte 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich. Montelukast Sandoz 4 mg-Kautabletten werden bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Allgemeine Hinweise
Die therapeutische Wirkung von Montelukast Sandoz auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast Sandoz 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 Sandoz 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 mit leichtem persistierenden Asthma sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, die in letzer 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 Sandoz als Asthma-Prophylaxe bei 2 bis 5jährigen Kindern mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion als überwiegender Komponente:
Eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion kann die vorherrschende Manifestation von persistierendem Asthma sein, die eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erfordert. Der Effekt von Montelukast ist nach 2 bis 4wöchiger Behandlung zu bewerten. Bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.

Montelukast Sandoz und andere Behandlungsformen bei Asthma
Wenn die Behandlung mit Montelukast Sandoz als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, soll von einem inhalativen Kortikosteroid nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast Sandoz umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die 5 mg-Kautabletten sind für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren vorgesehen.
Die 10 mg-Filmtabletten sind für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der 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 ß-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 Churg-Strauss-Syndrom auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Steroiden behandelt wird. Diese Fälle waren im Regelfall, aber nicht immer, mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Verbindung stehen können, kann weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Ärzte sollten bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast Sandoz wurden bei Kindern unter 2 Jahren nicht nachgewiesen.
Montelukast Sandoz enthält Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 4 mg-Kautablette eine 0,539 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält.

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) metabolisiert wird, ist - besonders bei Kindern - Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4 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).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit
Anwendung während der Schwangerschaft
Tierstudien zeigten im Hinblick auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung keine schädlichen Wirkungen.
Begrenzte Daten aus den verfügbaren Datenbanken über Schwangerschaften legen keine Kausalbeziehung zwischen der Einnahme von Montelukast Sandoz und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.
Montelukast Sandoz darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

Anwendung während der Stillzeit
Studien an Ratten zeigten, dass Montelukast in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Montelukast in die menschliche Muttermilch übergeht.
Montelukast Sandoz 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
Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beeinträchtigt. Allerdings wurde sehr selten 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
– 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.
Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Asthmapatienten unter Montelukast häufig (≥1/100 bis <1/10) und häufiger als unter Placebo berichtet:

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)***	***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 lang, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.
Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet:
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: erhöhte Blutungsneigung
Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und eosinophile Leberinfiltrate
Psychiatrische Erkrankungen: verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressiven Verhaltens, Tremor, Depression, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität) in sehr seltenen Fällen
Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel, Benommenheit, Parästhesien/Hypästhesie, Krampfanfälle
Herzerkrankungen: Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen: Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT]), cholestatische Hepatitis
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Angioödem, Bluterguss, Urtikaria, Juckreiz, Exanthem, Erythema nodosum
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme, Pyrexie
Sehr selten wurde bei Asthmatikern während der Behandlung mit Montelukast über das Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung
Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. 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. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.
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-Antagonisten
ATC-Code: R03D C03
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-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort u. a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.
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 LTD_4 hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Hierbei handelt es sich um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von ß-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.
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 (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 ß-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 ß-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 FEV1: 7,49% vs. 13,3% bzw. Bedarf an ß-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 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 ß-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 ß-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).
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, des morgendlichen PEF: 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung zum Ausgangswert) und eine Senkung des Bedarfs an ß-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 12-monatige 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 Nicht-Unterlegenheit.
Sowohl Montelukast als auch Fluticason verbesserten über die 12-monatige Behandlung asthmaspezifische sekundäre Endpunkte: FEV1 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 FEV1-Erhöhung betrug -0,02 l (95% KI: 0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in% des FEV1–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 FEV1–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 ß-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 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 zwischen 6 und 14 Jahren 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 ß-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 3 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 2 Stunden nach 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 l. 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.

Metabolismus

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.
In-vitro-Untersuchungen an Mikrosomen der menschlichen Leber weisen auf eine Beteiligung von Cytochrom P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast hin. Nach weiteren Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber in vitro erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 oder 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. Es wurden keine Studien mit Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung 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 60fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beobachten. Dieser Effekt war nicht bei der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige vorübergehende Laborwertveränderungen von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Bei Tieren traten als Zeichen der toxischen Wirkung vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Dies trat bei Dosierungen auf, die über dem 17-fachen der bei klinischer Dosis beobachteten systemischen Exposition lagen. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem >232-fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis) auf. Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer therapeutischen Dosis um mehr als das 24-fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (>69-fache der systemischen Exposition einer therapeutischen Dosis). In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die systemische Exposition lag dabei über dem 24-fachen der einer therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke 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/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 entsprach dem 25.000-fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg für einen erwachsenen Patienten).
Montelukast erwies sich bei Mäusen als nicht phototoxisch für UVA, UVB oder sichtbare Lichtspektren in Dosierungen bis zu 500 mg/kg/Tag (ca. > 200-fach basierend auf der systemischen Exposition).
Montelukast wirkte weder in In-vitro- und in In-vivo-Tests mutagen noch induzierte es bei Nagetieren Tumoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421), mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose (E 463), Eisenoxid rot (E 172), Croscarmellose-Natrium, Aroma (Kirscharoma AP0551, Kirsch Duaroma TD0990B [enthält Allura Rot, E129]), Aspartam (E 951), Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Aluminium/Aluminium-Blister.
Packungsgrößen: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 und 200 Kautabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung: Sandoz, Kundl.
8. Zulassungsnummer: 1–29220
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2010.
10. Stand der Information: Mai 2011.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.