Montelukast MSD 5 mg-Kautabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 5 mg Montelukast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 1,5 mg Aspartam (E 951) pro Kautablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Kautablette.

Rosa, rund bikonvex, Durchmesser 9,5 mm, mit der Einprägung „275“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast MSD 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 ß-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast MSD 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 MSD 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 Kinder von 6-14 Jahren beträgt eine 5 mg Kautablette täglich am Abend. Bei Einnahme in Verbindung mit Nahrung sollte Montelukast MSD 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von Montelukast MSD auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast MSD 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 MSD als Behandlungsalternative bei zu niedrig dosierten inhalativen Kortikoiden bei leichtem persistierendem Asthma

Montelukast wird nicht als Monotherapie bei Patienten mit mittelgradigem persistierendem Asthma empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern mit leichtem persistierendem Asthma sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Bei leichtem persistierendem 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 zufrieden stellend beherrschen, sollte die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmatherapie empfohlenen Stufenschemas geprüft werden. Die Wirksamkeit der Asthmabehandlung muss in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Montelukast MSD in Verbindung mit anderen Therapien bei Asthma

Wenn die Behandlung mit Montelukast MSD als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, darf von einem inhalativen Kortikosteroid nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast MSD umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

Verabreichen Sie Montelukast MSD 5 mg Kautabletten nicht Kindern unter 6 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast MSD 5 mg Kautabletten wurde bei Kindern unter 6 Jahren nicht bewiesen.

4 mg Kautabletten stehen für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren zur Verfügung.

4 mg Granulat steht für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung.

Die Tabletten müssen vor dem Schlucken gekaut werden.

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 ß-Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, muss er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Von einem inhalativen oder oralen Kortikoid darf 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 Kortikosteroiden behandelt wird. Diese Fälle waren manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit Leukotrien- Rezeptorantagonisten nachgewiesen wurde, müssen 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, müssen erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

Auch während der Behandlung mit Montelukast müssen Patienten mit analgetikabedingtem Asthma die Einnahme von Acetylsalicylsäure und anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Montelukast MSD 5 mg Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 5-mg-Kautablette eine 0,842 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, 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 Interaktionsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP 2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition mit 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, der Arzt sollte sich jedoch bewusst sein, dass es möglicherweise zu einem gesteigerten Auftreten von Nebenwirkungen kommen kann.

Basierend auf in vitro Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP 2C8 (wie 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 mit Montelukast.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 MSD und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

Montelukast MSD 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 und/oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch abgegeben wird/ wer-

den.
Montelukast MSD 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 MSD hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings haben einzelne Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien wie folgt untersucht:
– 10-mg-Filmtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren
– 5-mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Astmapatienten unter Montelukast häufig (≥1/100, <1/10) und häufiger als unter Placebo berichtet.

Systemorganklasse	***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	

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 von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach spezifischen Nebenwirkungen geordnet. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Erfahrungen aus relevanten klinischen Studien.

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeitsangabe****
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege†	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitation einschließlich aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor§)	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen	Selten
	Halluzinationen, Orientierungsstörung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität)	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/ Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenbluten	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	eosinophile Lungenerkrankungen	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 cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des	Ausschlag‡	Häufig

Unterhautzellgewebes	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber‡	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, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), 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

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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5,
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/
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 und pädiatrischen Patienten.
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.

Behandlung einer Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegt keine spezifische Information vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonist
ATC-Code: R03D C03

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-Rezeptoren (CysLT) 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 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) und im peripheren Blut während der Verbesserung der klinischen Asthmakontrolle zu sehen.

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 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 FEV_1: 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 FEV_1: 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 FEV_1 von ca. 11% und mehr.

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, 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 persistierendem 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:

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 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 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 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 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 der Einnahme erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 73% und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63%.

Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99% an 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.

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 in der Metabolisierung von Montelukast. Zusätzlich können CYP 3A4 und 2C9 geringfügig zur Metabolisierung beitragen, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP 3A4, 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. Studien an Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass 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 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. Diese waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Beschwerden, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Dies wurde bei Dosierungen, die über dem 17fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem >232fachen 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 24fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit von

weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (>69fache 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 24fachen 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 bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg).
Montelukast erwies sich bei Mäusen als nicht phototoxisch für UVA, UVB oder sichtbare 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

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Eisenoxid rot (E 172)
Croscarmellose-Natrium
Kirscharoma
Aspartam (E 951) und
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 Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Polyamid/PVC/Aluminium-Blister.
Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 und 200 Kautabletten. Einzeldosis-Blisterpackungen mit: 49x1, 50x1 und 56x1 Kautabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien
E-Mail: msd-medizin@merck.com

8. Zulassungsnummer

1–29122

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. April 2010 / 25. Februar 2013

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.