Montelukast Sandoz 10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 10 mg Montelukast.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 84,7 mg Lactose pro Tablette
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Beige, quadratische, bikonvexe Filmtablette, mit einseitiger Prägung 10

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit inhalativen Corticosteroiden nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen ß-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei Patienten mit Asthma, bei denen Montelukast zur Behandlung des Asthmas indiziert ist, kann Montelukast ebenfalls zur Linderung der Symptome saisonaler allergischer Rhinitis angewendet werden.
Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Asthma eingesetzt werden, dessen wesentliches Symptom die durch körperliche Anstrengung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.
Montelukast ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit Asthma und gleichzeitiger saisonaler allergischer Rhinitis beträgt eine 10 mg Filmtablette täglich am Abend.
Art der Anwendung
Zum Einnehmen
Allgemeine Hinweise
Die therapeutische Wirkung von Montelukast Sandoz auf spezifische Asthma-Parameter setzt bereits innerhalb eines Tages ein. Montelukast Sandoz kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Einnahme von Montelukast Sandoz sowohl in Intervallen, in denen ihr Asthma unter Kontrolle ist, als auch bei sich verschlechterndem Asthma fortzusetzen. Montelukast Sandoz sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die denselben Wirkstoff, Montelukast, enthalten.
Bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz muss keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.
Montelukast-Therapie in Verbindung mit anderen Behandlungsformen von Asthma
Montelukast kann bei Patienten zusätzlich zu einem bereits bestehenden Behandlungsschema angewendet werden.
Inhalative Corticosteroide
Die Behandlung mit Montelukast kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, bei denen die Anwendung von inhalativen Corticosteroiden und bedarfsweise von kurz wirksamen ß-Agonisten nicht ausreicht, um das Asthma ausreichend unter Kontrolle zu bringen. Montelukast sollte nicht als Ersatz für inhalative Corticosteroide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Aufgrund der hohen Wirkstoffkonzentration sollte Montelukast nicht bei Kindern unter 15 Jahren angewendet werden.
Für jüngere Kinder stehen andere Dosierungsformen mit geeigneten Stärken zur Verfügung.

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 und ihre gewohnte, dazu geeignete Notfallmedikation stets einsatzbereit mit sich zu führen. Bei Auftreten eines akuten Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer ß-Agonist angewendet werden. Falls der Patient häufiger als üblich inhalative ß-Agonisten anwenden muss, sollte er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.
Inhalative oder orale Kortikosteroide sollen nicht durch Montelukast ersetzt werden.
Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der gleichzeitigen Behandlung mit Montelukast orale Corticosteroide reduziert werden können.
In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatika, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vasculitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Steroiden behandelt wird. Diese Fälle waren im Regelfall, aber nicht immer, mit einer Verringerung oder dem Absetzen einer oralen Kortikosteroidtherapie

assoziiert. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Verbindung stehen, 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 ihr Behandlungsschema überprüft werden.
Die Behandlung mit Montelukast ändert nichts daran, dass Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma vermeiden sollten, Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antiphlogistika einzunehmen.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzen Therapien angewandt werden. In Arzneimittel-Interaktionsstudien hatte die empfohlenen therapeutische Dosis von Montelukast keinen klinsich 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 CYP3A4 metabolisiert wird, ist - besonders bei Kindern - Vorsicht geboten, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die die Aktivität von CYP3A4 induzieren, wie z.B. 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 Fertilität, 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 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 angewendet werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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 Asthmapatienten ab 15 Jahren
– 10 mg Filmtabletten bei ca. 400 erwachsenen Asthmapatienten mit saisonaler allergischer Rhinitis ab 15 Jahren
– 5 mg Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Asthmapatienten im Alter zwischen 6 und 14 Jahren

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Asthmapatienten unter Montelukast häufig (≥1/100 bis <1/10) und mit größerer Inzidenz als unter Placebo berichtet:

Systemorganklasse	***Erwachsene ab 15 Jahren*** (zwei 12-wöchige Studien, n = 795)	***Pädiatrische Patienten 6 bis 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 Jah-

ren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für pädiatrische Patienten zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

Erfahrungen nach Markteinführung

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

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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen der oberen Atemwege*				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
			erhöhte Blutungsneigung	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie		eosinophile Leberinfiltrate
Psychiatrische Erkrankungen				
		Verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Reizbarkeit, Angstgefühle, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression	Tremor	Halluzinationen, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität)
Erkrankungen des Nervensystems				
		Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/ Hypästhesie, Krampfanfälle		
Herzerkankungen				
			Palpitationen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
		Epistaxis		Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Diarrhoe**, Übelkeit**, Erbrechen**	Mundtrockenheit, Dyspepsie		
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT, AST)			Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag**	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Angioödem	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
		Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Pyrexie**	Schwäche/ Müdigkeit,		

		Unwohlsein, Ödeme		

* 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.

4.9 Überdosierung

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Im Rahmen klinischer Prüfungen bei chronischem Asthma wurde Montelukast Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag für 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 bei einem Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen 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 (LTC_4, LTD_4, LTE_4) handelt es sich um hochwirksame, entzündungsfördernde Eikosanoide, die von verschiedenen Zellen, einschließlich Mastzellen und eosinophilen Granulozyten, freigesetzt werden. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT). Der CysLT-Typ-1-Rezeptor ($CysLT_1$) findet sich in den Atemwegen des Menschen (einschließlich der glatten Muskelzellen und der Makrophagen) und anderen proinflammatorischen Zellen (u.a. eosinophile Granulozyten und bestimmte Knochenmarkstammzellen). CysLTs wurden mit der Pathophysiologie von Asthma und allergischer Rhinitis in Zusammenhang gebracht. Bei Asthma gehören zu den leukotrienvermittelten Wirkungen u. a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten. Bei der allergischen Rhinits werden CysLTs nach der Allergenexposition von der Nasenschleimhaut sowohl während der Früh- als auch der Spätphasereaktion freigesetzt und stehen in Zusammenhang mit Symptomen der allergischen Rhinitis. Es wurde gezeigt, dass eine intranasale Provokation mit CysLTs den nasalen Atemwegswiderstand erhöht und die Symptome der nasalen Obstruktion verstärkt.

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 inhaliertes LTD_4 hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Der bronchodilatierende Effekt hervorgerufen durch einen ß-Agonisten war additiv zu dem von Montelukast. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach Antigenprovokation 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, während sich gleichzeitig klinisch die Kontrolle des Asthmas verbesserte.

In klinischen Studien an Erwachsenen konnte unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung am Morgen von FEV_1 (10,4% vs. 2,7% Veränderung zum Ausgangswert), AM Peak-Flow-Wert (PEFR) (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) erzielt werden. 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 Corticosteroiden verstärkt wird (% 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 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 (50% der mit Beclometason behandelten Patienten erreichten eine Verbesserung von FEV_1 von ca. 11% oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert, während ungefähr 42% der mit Montelukast behandelten Patienten die gleiche Verbesserung erzielten).
Es wurde eine klinische Studie durchgeführt, um Montelukast zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinits bei erwachsenen Asthmapatienten ab 15 Jahren mit begleitender saisonaler allergischer Rhinitis zu untersuchen. In dieser Studie zeigten Montelukast 10 mg Tabletten mit einer einmal täglichen Verabreichung eine statistisch signifikante Verbesserung des täglichen Rhinits-Symptomscores im Vergleich zu Placebo. Der tägliche Symptomscore von Rhinitisbeschwerden ist der Durchschnitt des Symptomscores von Nasenbeschwerden am Tag (Mittelwert aus Nasenobstruktion, Rhinorrhoe, Niesen und Nasenjucken) und des Symptomscores in der Nacht (Mittelwert aus Nasenobstruktion beim Aufwachen, Einschlafschwierigkeiten und mehrmaligem Aufwachen in der Nacht). Die allgemeine Beurteilung der allergischen Rhinitis durch die Patienten und Ärzte wurde im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert. Die Beurteilung der Wirksamkeit bei Asthma war kein Primärziel dieser Studie.
Im Rahmen einer achtwöchigen klinischen Studie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV_1: 8,71% vs. 4,16% Veränderung zum Ausgangswert, AM PEFR: 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 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 zu 5% vom Ausganswert FEV_1: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert. 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 zu 5% vom Ausgangswert des FEV_1: 17,76 min vs. 27,98 min). Die Wirkung konnte in beiden Studien jeweils zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls gezeigt werden.
Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Corticosteroiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung der asthmaspezifischen Kontrolle 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 mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt 64%. Die orale Bioverfügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Prüfungen wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gezeigt, wobei die 10-mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wurde.
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%.

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.
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 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 bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m^2 bei Ratten), 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
Kern
Lactose-Monohydrat,
Hydroxypropylcellulose (Typ EF),
Mikrokristalline Cellulose,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat.
Überzug
Hypromellose 6 cps,
Titandioxid (E 171),
Macrogol 400,
Eisenoxid gelb (E 172),
Eisenoxid rot (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Verpackt in OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blister.
7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 und 200 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

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

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–29222

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Mai 2010

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.