Montelukast Unimark 4 mg Kautabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Jede Kautablette enthält 4,16 mg Montelukast-Natrium entsprechend 4 mg Montelukast.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Aspartam (E 951) 0,96 mg pro Tablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Kautablette.
Rosafarbene ovale, bikonvexe Tabletten mit der Prägung 'AUM103' auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Montelukast ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die an leichtem bis mittelschwerem persistierendem Asthma leiden, das mit inhalativen Corticoiden nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung kurz wirksamer Beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.
Montelukast kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Corticoiden für Kinder im Alter von 2 – 5 Jahren mit leichtem chronischen Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Corticoiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und gezeigt haben, dass sie nicht in der Lage sind, inhalative Corticoide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).
Außerdem kann Montelukast bei Kindern ab 2 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dieses Arzneimittel darf ein Kind nur unter der Aufsicht eines Erwachsenen einnehmen. Für Kinder, die Probleme haben, eine Kautablette einzunehmen, steht ein Granulat von einer anderen Firma zur Verfügung. Die Dosierung für Kinder von 2 bis 5 Jahren beträgt eine 4 mg Kautablette täglich am Abend. Bei Anwendung zusammen mit Nahrungsmitteln sollte Montelukast mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich. Montelukast Unimark 4 mg Kautabletten werden für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tablette kann gekaut oder geschluckt werden. Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden.
Allgemeine Hinweise:
Die Wirkung von Montelukast auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.
Für Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.
Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Corticoiden bei leichtem chronischem Asthma:
Montelukast wird nicht als Monotherapie für Patienten mit mittelgradigem chronischem Asthma empfohlen. Montelukast kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Corticoiden für Kinder mit leichtem chronischen Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Corticoiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und gezeigt haben, dass sie nicht in der Lage sind, inhalative Corticoide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Leichtes chronisches Asthma ist definiert als Asthmasymptome, die häufiger als einmal pro Woche, aber seltener als einmal pro Tag, mit Beschwerden in der Nacht öfter als zweimal pro Monat, aber seltener als einmal pro Woche, wobei die Lungenfunktion zwischen den Episoden normal ist, auftreten. Wird bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (normalerweise innerhalb eines Monats) keine zufriedenstellende Kontrolle des Asthmas erreicht, ist die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmatherapie empfohlenen Stufenschemas zu prüfen. Die Wirksamkeit der Asthmabehandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Montelukast als Asthma-Prophylaxe bei 2- bis 5-jährigen Kindern mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion als überwiegende Komponente.
Bei 2- bis 5-jährigen Patienten kann eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion die vorherrschende Manifestation von chronischem Asthma sein, die eine Behandlung mit inhalativen Corticoiden erfordert. Der Effekt von Montelukast ist nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung zu bewerten. Bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.
Therapie mit Montelukast in Verbindung mit anderen Asthmatherapien:
Wenn die Behandlung mit Montelukast als Zusatzbehandlung mit inhalativen Corticoiden angewendet wird, darf von einem inhalativen Corticoid nicht plötzlich ersatzweise auf Montelukast umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Andere verfügbare Stärke und Darreichungsform:
10 mg Filmtabletten stehen für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren zur Verfügung.
5 mg Kautabletten stehen für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren zur Verfügung.
4 mg Granulat stehen für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren eines anderen Zulassungsinhabers zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Dieses Arzneimittel enthält eine Quelle für Phenylalanine, das für Menschen mit Phenylketonurie schädlich sein kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Die Patienten sind anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollen eine geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer Beta-Agonist angewendet werden. Die Patienten sollten so bald wie möglich ihren Arzt aufsuchen, wenn sie mehr Inhalationen des kurz wirksamen Beta-Agonisten als gewöhnlich benötigen.
Von einem inhalativen oder oralen Corticoid darf nicht plötzlich ersatzweise auf Montelukast umgestellt werden.
Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass orale Corticoide bei gleichzeitiger Gabe von Montelukast reduziert werden könnten.
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 Corticoiden behandelt wird. Diese Fälle waren im Regelfall, aber nicht immer, mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Corticoid-Therapie 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, müssen erneut untersucht und deren Therapie muss überprüft werden.
Montelukast 4 mg Kautablette enthält Aspartam, eine Quelle von Phenylalanin, das schädlich für Menschen mit Phenylketonurie sein kann. Jede 4 mg Kautablette enthält 0,539 mg Phenylalanin pro Dosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Montelukast kann zusammen mit anderen Therapien verabreicht werden, die routinemäßig zur Prophylaxe und chronischen Behandlung von Asthma eingesetzt werden. In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen hatte Montelukast in der empfohlenen therapeutischen Dosis keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik der folgenden Arzneimittel: Theophyllin, Prednison, Prednisolon, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norethindron 35/1), Terfenadin, Digoxin und Warfarin.
Die für Montelukast errechnete Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40% vermindert. Da Montelukast durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist vorallem bei Kindern Vorsicht geboten, wenn Montelukast gleichzeitig mit Induktoren von CYP3A4 wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin verabreicht wird.
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2C8 metabolisiert werden), zeigten, dass Montelukast CYP2C8 in-vivo nicht hemmt. Daher wird nicht erwartet, dass Montelukast den Metabolismus von Arzneimitteln, die über dieses Enzym metabolisiert werden, wesentlich verändert (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon und Repaglinid).
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von 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
Tierexperimentelle Studien zeigten im Hinblick auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung keine Hinweise auf schädliche Wirkungen.
Begrenzte Daten aus den verfügbaren Datenbanken über Schwangerschaften legen keinen Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Montelukast und seltenen Fällen von Missbildungen (z. B. Gliedmaßen-Defekte) nahe, die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden.
Montelukast darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn dies als unbedingt notwendig erachtet wird.
Stillzeit
Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Montelukast in die Milch abgegeben wird (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Montelukast in die menschliche Muttermilch übergeht.
Montelukast darf von stillenden Müttern nur eingenommen werden, wenn dies als unbedingt notwendig erachtet wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit von Patienten zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Allerdings wurde in sehr seltenen Fällen von einzelnen Patienten über Benommenheit und Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen
Montelukast wurde in einer klinischen Studie bei Patienten mit chronischem Asthma untersucht:
10 mg Filmtabletten bei ca. 4.000 Patienten (Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren).

5 mg Kautabletten bei 1.750 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 14 Jahren.
4 mg Kautabletten bei 851 Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren.
Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien häufig (>1/100 bis <1/10) bei Asthmapatienten unter Behandlung mit Montelukast und mit höherer Inzidenz als bei Patienten unter Placebo berichtet:

Systemorganklasse	***Erwachsene und Jugendliche ab15 Jahre (zwei 12-wöchige Studien; n=795)***	***Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 14 Jahren (eine 8-wöchige Studie; n=201) (zwei 56-wöchige Studien; n=615)***	***Kinder zwischen 2 und 5 Jahren (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 Kinder zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.
Insgesamt wurden 502 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate lang behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.
Folgende Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung berichtet:
Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Nebenwirkungen aufgelistet. Die Häufigkeitskategorie wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

Systemorganklasse	***Bezeichnung der Nebenwirkung***	***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	Abnorme Träume einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression	Gelegentlich
	Tremor	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, 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	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö‡, Übelkeit‡, Erbrechen‡	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie,	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT, AST)	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Formen von Leberschädigung)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag‡	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	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 (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000).
† 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 erwachsenen Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/ Tag über 22 Wochen und in Kurzzeitstudien in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag über etwa eine Woche verabreicht. Dabei wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet.
Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien mit Montelukast wurden Fälle von akuter Überdosierung berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit Dosen bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die beobachteten klinischen und Laborparameter entsprachen dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durstgefühl, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.
Es ist nicht bekannt, ob Montelukast mittels Peritoneal- oder Hämodialyse dialysierbar ist

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten.
ATC-Code: RO3D CO3.
Cysteinyl-Leukotriene (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sind wirksame entzündungsfördernde Eikosanoide, die von verschiedenen Zellen, einschließlich Mastzellen und eosinophilen Granulozyten, freigesetzt werden. 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.
Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an den $CysLT_1$-Rezeptor bindet. In klinischen Studien bewirkte Montelukast bereits in Dosen von 5 mg eine Hemmung der durch inhaliertes LTD_4 hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von zwei Stunden nachweisbar. Der bronchodilatierende Effekt eines Beta-Agonisten erwies sich als additiv zur Wirkung von Montelukast. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Verminderung der Zahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie führte die Behandlung mit Montelukast zu einer signifikanten Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum). Bei erwachsenen Patienten und bei Kindern 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 Studien 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 Beta-Agonisten (-26,1% vs.
-4,6% Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Besserung der Asthmasymptomatik unter Montelukast tagsüber und nachts signifikant günstiger als unter Placebo.
In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Corticoiden 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 Beta-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 Beta-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 eine Verbesserung des FEV_1 von ca. 11% und mehr gegenüber Studienbeginn.
In einer 12-wöchigen, placebokontrollierten Studie an Kindern zwischen 2 und 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 (Corticoide 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 Beta-Agonisten bei Bedarf und von notfallmäßig verabreichten Corticoiden 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 12-monatigen, placebokontrollierten Studie mit Kindern im Alter zwischen 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≤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 Beta-Agonisten oder von Corticoiden [oral oder inhalativ] oder eine Krankenhauseinweisung aufgrund von Asthma erforderten). Die prozentuale Senkung der jährlichen Anzahl von EE betrug 31,9% (95% KI: 16,9; 44,1).
In einer placebokontrollierten Studie mit Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit intermittierendem, aber nicht chronischem Asthma wurde eine Behandlung mit Montelukast über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Dabei wurde Montelukast entweder als einmal tägliche 4-mg-Gabe oder als eine Reihe 12-tägiger Behandlungszyklen angewendet, die jeweils zu Anfang einer Episode mit intermittierenden Symptomen begonnen wurden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten unter Montelukast 4 mg und denen unter Placebo in der Anzahl der zu einem Asthmaanfall führenden Asthmaepisoden festgestellt, wobei ein Asthmaanfall definiert war als Asthmaepisode, die den Einsatz medizinischer Ressourcen, wie ungeplantes Aufsuchen einer Arztpraxis, einer Notambulanz oder eines Krankenhauses bzw. eine Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Corticoiden, erforderlich machte.
In einer 8-wöchigen Studie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV_1: 8,71%vs. 4,16% Veränderung zum Ausgangswert, morgendlicher PEF: 27,9 l/ min vs. 17,8 l/min Veränderung zum Ausgangswert) und eine Senkung des Bedarfs an Beta-Agonisten (-1,7% vs. +8,2% Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden. In einer 12-monatigen Studie bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem chronischem 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 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 nahm unter Montelukast von 1,83 l auf 2,09 l und unter Fluticason von 1,85 l auf 2,14 l zu. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der FEV_1-Zunahme 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 Beta-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 Beta-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 oraler Steroidtherapie, einem ungeplanten Arztbesuch, Einlieferung in die Notaufnahme 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 Corticoiden 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 12-wöchigen Studie mit Erwachsenen war ein signifikanter Rückgang der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (EIB, Exercise-Induced Bronchoconstriction) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV_1: 22,33% für Montelukast vs. 32,40% für 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 12-wöchige Studiendauer hinweg unverändert bestehen. Ein Rückgang der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie mit Kindern gezeigt 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 gegenüber Acetylsalicylsäure sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich inhalative bzw. orale Corticoide erhielten, konnte unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle erreicht werden (FEV_1: 8,55% vs. -1,74% Veränderung gegenüber Studienbeginn und Rückgang des Gesamtbedarfs an Beta-Agonisten: -27,78% vs. 2,09% Veränderung gegenüber Studienbeginn).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10 mg Filmtablette wird die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) bei nüchternen Erwachsenen drei Stunden (T_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit ist 64%. Die orale Bioverfügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in klinischen Studien belegt, in denen die 10 mg Filmtabletten unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme angewendet wurden.
Für die 5 mg Kautablette wird C_{max} bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von zwei Stunden nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt 73% und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63%.
Für die 4 mg Kautablette wird C_{max} bei nüchternen Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren innerhalb von zwei 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 Plasmaproteine gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady State durchschnittlich 8 – 11 Liter. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast weisen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Darüber hinaus erwiesen sich die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Verabreichung in allen anderen Geweben als minimal.

Biotransformation

Montelukast wird in großem Umfang verstoffwechselt. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast im Steady State sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern unterhalb der Nachweisgrenze.
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. Auf der Grundlage weiterer Ergebnisse aus in-vitro-Untersuchungen an menschlichen Leber-Mikrosomen werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 durch therapeutische Plasmakonzentrationen von Montelukast nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Plasmaclearance von Montelukast liegt bei gesunden Erwachsenen im Mittel bei 45 ml/min. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Montelukast wurden 86% der Radioaktivität in den über 5 Tage gesammelten Fäzes und <0,2% im Urin wiedergefunden. Diese Ergebnisse und die Bewertung der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich über die Galle ausgeschieden werden.
Charakteristika bei Patienten: Für ältere Patienten oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Da Montelukast und seine Metaboliten über die Galle ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass für Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score >9) liegen noch keine pharmakokinetischen Daten von Montelukast vor.
Unter hohen Dosen von Montelukast (20- und 60-fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Plasmakonzentration von Theophyllin zu beobachten. Dieser Effekt trat bei Verabreichung der empfohlenen Dosis von 10 mg einmal täglich nicht auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige, vorübergehende biochemische Veränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyceriden im Serum beobachtet. Bei Tieren traten als Zeichen der toxischen Wirkung vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Diese Effekte wurden bei Dosierungen beobachtet, die über dem 17-Fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag auf (entsprechend dem >232-Fachen der systemischen Exposition bei therapeutischer Dosierung). Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder Fruchtbarkeit noch Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer therapeutischen Dosis um mehr als das 24-Fache übertraf. Bei Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit weiblicher Ratten bei Dosen von 200 mg/kg/Tag (entsprechend dem >69-Fachen der systemischen Exposition bei therapeutischer Dosierung) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Tieren. Dabei lag die systemische Exposition über dem 24-Fachen der systemischen Exposition nach therapeutischer Dosis. Bei Ratten wurden keine abnormen Veränderungen beobachtet. Montelukast passiert nachweislich die Plazentaschranke und geht bei Tieren in die Muttermilch über.
Bei Mäusen und Ratten wurden nach einmaliger oraler Gabe von Montelukast Natrium in einer Dosierung von bis zu 5.000 mg/ kg (15.000 mg/m^2 bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m^2 bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine Todesfälle beobachtet. Diese Dosis entspricht dem 25.000-Fachen der empfohlenen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg).
Montelukast erwies sich bei Mäusen in Dosierungen bis 500 mg/kg/Tag (ca. >200-fach, basierend auf der systemischen Exposition) als nicht phototoxisch für UVA, UVB oder Spektren des sichtbaren Lichts.
Montelukast war weder in in-vitro- und in-vivo-Tests mutagen, noch führte es bei Nagetieren zur Entstehung von Tumoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose (460), Croscarmellose-Natrium (E468), Eisen(III)-Oxid (E172), Hydroxypropylcellulose (E463), Kirscharoma (Kirsche 501027 AP0551) {bestehend aus: Mais-Maltodextrin, natürliches Aroma, naturidentische Aromastoffe}, Aspartam (E951), Magnesiumstearat (E572).

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

Die Tabletten sind in Blisterpackungen aus Polyamid-Aluminiumfolie-PVC/Aluminium verpackt. Die Blisterpackungen sind in einem Karton verpackt.
Packungsgröße: 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. **Inhaber der Zulassung:** Unimark Remedies, Prag, Tschechische Republik.
8. **Zulassungsnummer:** 1–31887
9. **Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 14. Mai 2013.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.