Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10,40 mg Montelukast-Natrium, entsprechend 10 mg Montelukast.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 122,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Beigefarbene, runde Filmtabletten mit der Prägung „93“ auf einer Seite und „7426“ auf der anderen Tablettenseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten ab 15 Jahren, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen β-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Bei Asthma-Patienten, die Montelukast gegen Ihr Asthma bekommen, können durch Montelukast auch die Symptome einer allergischen Rhinitis gelindert werden.

Darüber hinaus kann Montelukast bei Patienten ab 15 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder Asthma mit begleitender saisonaler allergischer Rhinitis beträgt eine 10 mg Filmtablette täglich am Abend. Montelukast kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die therapeutische Wirkung von Montelukast auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.
Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten dürfen nicht zusätzlich zu anderen Arzneimitteln, die Montelukast, den gleichen wirksamen Bestandteil, enthalten, eingenommen werden.

Therapie mit Montelukast und andere Behandlungsformen bei Asthma

Montelukast kann zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie angewendet werden.

Inhalative Kortikosteroide

Die Behandlung mit Montelukast kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, wenn inhalative Kortikosteroide und die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen β-Sympathomimetika keine ausreichende klinische Kontrolle erreichen. Wenn die Behandlung mit Montelukast zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden eingesetzt wird, dürfen inhalative Kortikosteroide nicht abrupt durch Montelukast ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Männliche und weibliche Patienten erhalten dieselbe Dosis.

Kinder und Jugendliche
Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten wird in Ermangelung von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht für Kinder unter 15 Jahren empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Für Kinder von 6 bis 14 Jahren sind 5 mg Kautabletten erhältlich.
Für Kinder von 2 bis 5 Jahren sind 4 mg Kautabletten erhältlich.
Für pädiatrische Patienten, die Probleme bei mit der Verwendung von Kautabletten haben, steht ein 4 mg Granulat zur Verfügung.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollten geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls ist ein kurzwirksamer inhalativer β-Agonist anzuwenden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich benötigt, sollte er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.
Von inhalativen oder oralen Kortikosteroiden soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast umgestellt werden. Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass orale Kortikosteroide unter einer zusätzlichen Therapie mit Montelukast 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 von oralen Kortikosteroiden assoziiert. Obwohl der ursächliche Zusammenhang mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten nicht bewiesen ist, sollten Ärzte 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 Therapieregime neu überprüft werden.

Nach der Einnahme von Montelukast wurden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern neuropsychiatrische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Ärzte sollen auf neuropsychiatrische Ereignisse achten. Patienten und/oder Pflegepersonal sollen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, wenn derartige Veränderungen auftreten. Die Fortführung einer Therapie mit *Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten* soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch verschreibende Personen erfolgen, wenn derartige Ereignisse auftreten.

Patienten mit Analgetika-Intoleranz (Acetylsalicylsäure/Schmerzmittel-induziertes Asthma), die mit Montelukast behandelt werden sollten auch weiterhin die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln vermeiden.

Neuropsychiatrische Ereignisse wie Verhaltensänderungen, Depressionen und Suizidalität wurden in allen Altersgruppen, die Montelukast einnehmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome können schwerwiegend sein und anhalten, wenn die Behandlung nicht abgesetzt wird. Daher sollte die Behandlung mit Montelukast abgebrochen werden, wenn während der Behandlung neuropsychiatrische Symptome auftreten. Weisen Sie die Patienten und/oder Betreuungspersonen darauf hin, dass sie auf neuropsychiatrische Ereignisse achten und den Arzt informieren sollen, wenn diese Verhaltensänderungen auftreten.

Sonstige Bestandteile

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzten Therapien angewandt werden. In Arzneimittel-Interaktionsstudien hatte die empfohlene therapeutische Dosis von Montelukast keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik folgender Substanzen: Theophyllin, Prednison, Prednisolon, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norethindron 35/1), Terfenadin, Digoxin und Warfarin.

Die für Montelukast errechnete Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Anwendung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch CYP 3A4, 2C8 und 2C9 metabolisiert wird, ist insbesondere bei Kindern Vorsicht geboten, wenn Montelukast gleichzeitig mit CYP-3A4, 2C8 und 2C9-induzierenden Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin angewendet wird.
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP-2C8-Inhibitor ist. Daten aus einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP 2C8 verstoffwechselte Arzneimittel) haben jedoch gezeigt, dass Montelukast CYP 2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher ist nicht davon auszugehen, dass Montelukast deutlich den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid).

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

Basierend auf *in-vitro*-Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP 2C8 (z. B. Trimethoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP 3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg in der systemischen Exposition von Montelukast.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Tierexperimentelle Studien zeigten im Hinblick auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung keine schädlichen Wirkungen.

Vorhandene Daten zur Untersuchung schwerer Geburtsfehler aus publizierten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zur Anwendung von Montelukast bei schwangeren Frauen haben kein arzneimittelbezogenes Risiko nachgewiesen. Die vorhandenen Studien weisen methodische Einschränkungen auf, wie unter anderem kleine Fallzahlen, in einigen Fällen retrospektive Datenerhebung sowie inkonsistente Vergleichsgruppen.

Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

Stillzeit
Studien an Ratten haben gezeigt, dass Montelukast in die Milch übertritt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Montelukast und/oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch abgegeben wird/werden.

Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten darf während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Montelukast-ratiopharm®10 mg Filmtabletten hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde von einzelnen Patienten über Benommenheit und Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien bei Patienten mit persistierendem Asthma wie folgt untersucht:

- 10 mg-Filmtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma.
- 10 mg-Filmtabletten bei ca. 400 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit saisonaler allergischer Rhinitis und Asthma.
- 5 mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren.
- 4 mg-Kautabletten bei 851 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren
- 4 mg-Granulat bei 175 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren

Montelukast wurde in einer klinischen Studie an Patienten mit intermittierendem Asthma wie folgt untersucht:

- 4 mg-Granulat und Kautabletten bei 1.038 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren.

Folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in klinischen Studien bei Patienten unter Montelukast häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und häufiger als unter Placebo berichtet.

Systemorganklasse	Erwachsene und Jugendliche Patienten ab 15 Jahren (zwei 12-wöchige Studien; n = 795)	Pädiatrische Patienten zwischen 6 und 14 Jahren (eine 8-wöchige Studie; n = 201) (zwei 56-wöchige Studien; n = 615)	Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (eine 12-wöchige Studie; n = 461) (eine 48-wöchige Studie; n = 278)	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren (eine 6-wöchige Studie; n = 175)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen		Hyperaktivität
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen		Bauchschmerzen	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Ekzematöse Dermatitis, Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Durst	

Das Sicherheitsprofil änderte sich in klinischen Studien mit einer begrenzten Anzahl von Patienten über bis zu 2 Jahre im Fall von erwachsenen Patienten bzw. über bis zu 6 Monate im Fall von pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit der längeren Dauer der Behandlung nicht. Insgesamt wurden 502 pädiatrische Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate, 338 pädiatrische Patienten 6 Monate oder länger und 534 pädiatrische Patienten 12 Monate oder länger behandelt.
Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Patientengruppe mit der längeren Dauer der Behandlung nicht.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:
Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach spezifischen Nebenwirkungen geordnet. Die Häufigkeitsangaben wurden basierend auf relevanten klinischen Studien bewertet.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden folgendermaßen eingeteilt:

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*
Nicht bekannt	*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*

Systemorganklassse	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege†	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	abnormes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angst, Agitation einschließlich aggressives Verhalten oder Feindseligkeit, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor§)	Gelegentlich

	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic	Selten
	Halluzinationen, Orientierungsstörungen, suizidale Gedanken und Handlungen (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	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), Pulmonale Eosinophilie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhöe‡, Übelkeit‡, Erbrechen‡	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT, AST)	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Leberschädigung)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag‡	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Juckreiz	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Enuresis bei Kindern	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber‡	Häufig
	Asthenie/Fatigue, Unwohlsein, Ödem	Gelegentlich

† Dieses von Patienten unter Montelukast „sehr häufig" berichtete unerwünschte Ereignis wurde in klinischen Studien von Patienten unter Placebo ebenfalls „sehr häufig" berichtet.

‡ Dieses von Patienten unter Montelukast „häufig" berichtete unerwünschte Ereignis wurde in klinischen Studien von Patienten unter Placebo ebenfalls „häufig" berichtet.

§ 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 anzuzeigen über:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

In chronischen Asthmastudien 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 der Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Dies schließt Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu 1.000 mg ein (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Laborparameter entsprachen dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten. Bei den meisten Überdosierungsberichten waren keine Nebenwirkungen zu beobachten.

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 liegen keine spezifischen Angaben vor. Es ist nicht bekannt, ob sich Montelukast durch Peritoneal- oder Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernen lässt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonisten
ATC-Code: R03DC03

Wirkmechanismus

Cysteinyl-Leukotriene (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sind potente inflammatorische Eikosanoide, die von verschiedenen Zellen, unter anderem von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt werden. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die Cysteinyl- Leukotrien-Rezeptoren (CysLT). Der CysLT-Typ-1-Rezeptor (CysLT1) 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. CysLTs werden bei der allergischen Rhinitis nach der Allergenexposition von der Nasenschleimhaut sowohl während der Früh- als auch der Spätreaktion 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.

Diese wichtigen asthma-begünstigenden Mediatoren binden an die in den menschlichen Atemwegen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrienrezeptoren (CysLT) und bewirken dort unter anderem eine Bronchokonstriktion, 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 Montelukast bereits in Dosen von nur 5 mg eine Hemmung der durch inhaliertes LTD_4 hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden erkennbar. Der durch ß-Agonisten induzierte bronchienerweiternde Effekt war additiv zu der von Montelukast hervorgerufenen Wirkung. Unter der Therapie mit Montelukast konnte nach Antigenprovokation eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase erzielt werden. Im Vergleich zu Placebo bewirkte Montelukast sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine Senkung der peripheren eosinophilen Granulozyten. In einer gesonderten Studie führte die Behandlung mit Montelukast zu einer signifikanten Verminderung der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) und pheripheren Blut bei gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Asthmakontrolle.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In Studien an Erwachsenen kam es unter der einmal täglichen Gabe von Montelukast 10 mg gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des morgendlichen FEV_1 (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), des morgendlichen Peak-Expiratory-Flow-Werts (PEFR) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie zu einer signifikanten Reduktion des allgemeinen Bedarfs an β-Agonisten (-26,1 % vs. -4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Zudem 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 Kortikosteroiden verstärkt werden kann (% Veränderung des FEV_1 zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason plus Montelukast vs. Beclometason: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β-Agonisten: -8,70 % vs. 2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein rascheres initiales Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte 12-wöchige Studie im Durchschnitt größer (% Veränderung des FEV_1 vom Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an β-Agonisten: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten (50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten erzielten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV_1 von ca. 11 % und mehr).

Zum Einsatz von Montelukast zur symptomatischen Behandlung von saisonaler allergischer Rhinitis wurde eine klinische Studie bei erwachsenen und jugendlichen Asthmapatienten ab 15 Jahren mit saisonaler allergischer Rhinitis durchgeführt. In dieser klinischen Studie bewirkten 10-mg-Montelukast-Tabletten einmal täglich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des täglichen Symptomenscores von Rhinitisbeschwerden. Der tägliche Symptomenscore von Rhinitisbeschwerden ist der Durchschnitt des Symptomenscores von Nasenbeschwerden am Tag (Mittelwert aus Nasenobstruktion, Rhinorrhö, Niesen und Nasenjucken) und des Symptomenscores 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.

In einer 8-wöchigen Studie an pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Atemfunktion (FEV_1 8,71 % vs. 4,16 % Veränderung zum Ausgangswert; des morgendlichen PEFR 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung zum Ausgangswert) und eine Senkung des Bedarfs an β-Agonisten (-11,7 % vs. +8,2 % Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

In einer 12-wöchigen 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 Ausgangs-FEV_1 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte 12-wöchige Studiendauer bestehen. Eine Reduktion der EIB wurde ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren belegt (maximaler Abfall des FEV_1: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des Ausgangs-FEV_1: 17,76 min vs. 27,98 min). Der Effekt wurde in beiden Studien zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls nachgewiesen.

Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Kortikosteroiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle im Vergleich zu Placebo erreicht werden (FEV_1: 8,55 % vs. -1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Gesamtbedarfs an β-Agonisten: -27,78 % vs. 2,09 % Veränderung zum Ausgangswert).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Montelukast wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert. Nach Anwendung der 10-mg-Filmtablette wird die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) bei nüchternen Erwachsenen drei Stunden (T_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit liegt bei 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.

Die C_{max} wird im Fall der 5 mg Kautablette innerhalb von zwei Stunden nach Anwendung bei nüchternen Erwachsenen erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt 73 % und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63 % ab.

Verteilung

Montelukast wird zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Montelukast im Steady State bewegt sich im Mittel bei 8-11 Litern. Studien mit radioaktiv markiertem Montelukast an Ratten deuten auf einen minimalen Durchtritt durch die Bluthirnschranke hin.
Die Konzentration der radioaktiv markierten Substanz fiel 24 Stunden nach Applikation in allen anderen Geweben sehr gering aus.

Biotransformation

Montelukast wird in großem Umfang metabolisiert. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen im Steady State die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern unterhalb der Nachweisgrenze.

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 oder 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Beitrag der Metaboliten zur 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 biliär ausgeschieden werden.

Charakteristika bei Patienten

Weder bei älteren Patienten noch bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich. Studien an Patienten mit Niereninsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist. Zur Pharmakokinetik von Montelukast bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score >9) liegen keine Daten vor.
Unter hohen Dosierungen von Montelukast (20- und 60fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Plasma-Theophyllinkonzentration festzustellen. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von 10 mg einmal täglich feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Diese wurden bei Dosierungen beobachtet, die über dem 17fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosen lagen. 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 im Tierversuch weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die die 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 (das 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 klinischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten verzeichnet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch der Tiere übergeht. Bei Mäusen und Ratten wurden nach oraler Einmalgabe 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 letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg).
Montelukast erwies sich in Dosen von bis zu 500 mg/kg/Tag (ca. > 200fach basierend auf der systemischen Exposition) bei Mäusen als nicht-phototoxisch für UVA, UVB oder sichtbare Lichtspektren.
Montelukast wirkte weder *In-vitro-* noch *In-vivo*-Tests mutagen noch induzierte es bei Nagetieren Tumore.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Natriumdodecylsulfat
Lactose-Monohydrat
Hyprolose
Vorverkleisterte Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Opadry 20A23676 gelb bestehend aus:
Hyprolose
Hypromellose
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O
Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50 oder 100 Filmtabletten und Kalenderpackungen mit 28 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

Deutschland:
70604.00.00

Luxemburg:
2009020004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. April 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten* wurde im Jahr 2006 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 30 Probanden (nüchtern) im Vergleich zum Referenzpräparat durchgeführt.

Ergebnisse
Pharmakokinetische Parameter von Montelukast nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Montelukast-ratiopharm® 10 mg* bzw. Referenzpräparat:

	Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten (MW)	**Referenzpräparat** (MW)
C_{max} [ng/ml]	432,1 ± 119,0	428,6 ± 130,7
AUC_{0-t} [h x ng/ml]	2743,85 ± 630,56	2731,89 ± 707,99

C_{max} maximale Plasmakonzentration
AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert

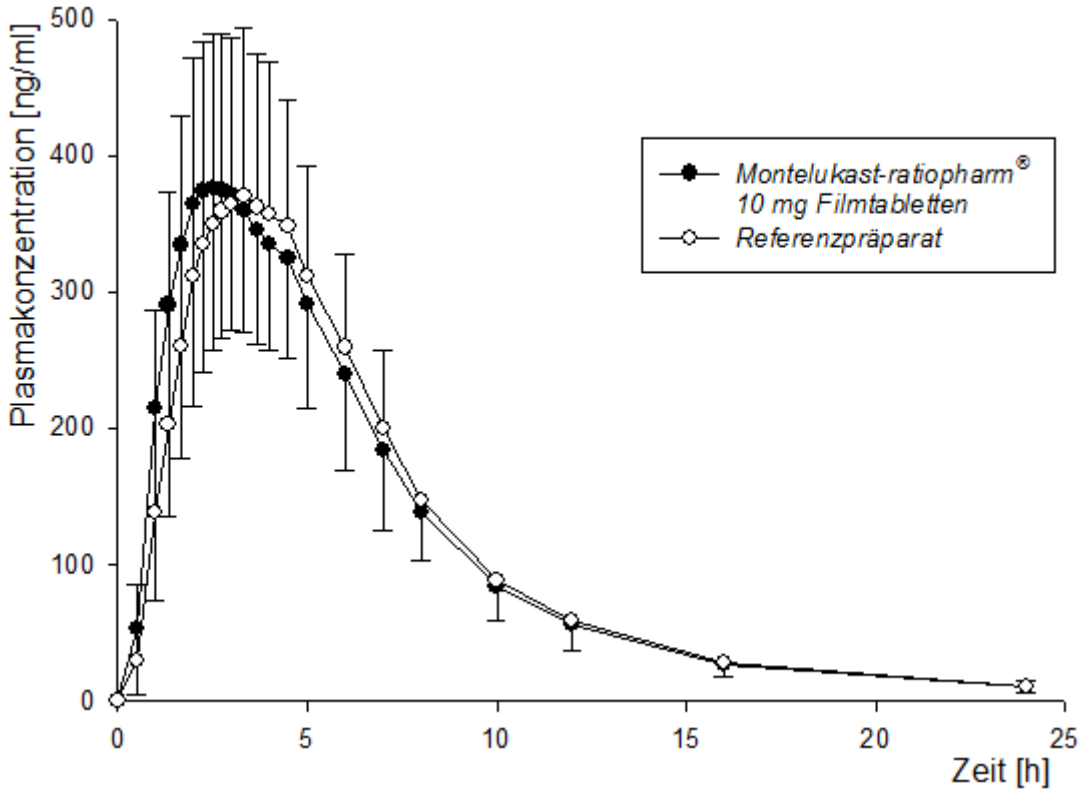


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Montelukast nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Montelukast-ratiopharm® 10 mg* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid
Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Montelukast-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101 % (AUC_{0-t}) bzw. 101,8 % (C_{max}) (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).
Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.