

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10,4 mg Montelukast-Natrium entsprechend 10 mg Montelukast.

Sonstige Bestandteile: Enthält 130,95 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

7,9 x 7,9 mm beige-farbene, abgerundet quadratische, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „M10“ auf einer Seite, ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten sind in der Behandlung von Asthma indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem persistierendem Asthma, das mit inhalativen Kortikoiden nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Sympathomimetika klinisch nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei Asthmapatienten, für die Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten für Asthma indiziert ist, können Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten auch eine symptomatische Verbesserung der saisonalen allergischen Rhinitis herbeiführen.

Außerdem sind Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten zur Prophylaxe von Asthma indiziert, 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 mit Asthma und konkomitaler saisonaler allergischer Rhinitis beträgt eine 10 mg Tablette täglich am Abend.

Allgemeine Empfehlungen:

Die therapeutische Wirkung von Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten auf Parameter der Asthmakontrolle setzt nach einem Tag ein. Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten können zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten auch dann weiter einzunehmen, wenn das

Asthma unter Kontrolle ist und auch während Perioden, in denen sich das Asthma verschlechtert. Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten dürfen nicht gleichzeitig mit anderen Produkten eingenommen werden, die den gleichen Wirkstoff Montelukast enthalten.

Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.

Therapie mit Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten in Bezug auf andere Asthmabehandlungen

Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten können zu einem bestehenden Behandlungsschema eines Patienten hinzugefügt werden.

Inhalative Kortikosteroide:

Die Behandlung mit Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten kann als Zusatztherapie bei Patienten verwendet werden, wenn inhalative Kortikosteroide sowie die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Sympathomimetika keine ausreichende klinische Kontrolle bewirken. Es soll nicht abrupt von inhalativen Kortikosteroiden auf Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Montelukast 10 mg Filmtabletten dürfen bei Kindern unter 15 Jahren nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast 10 mg Filmtabletten bei Kindern unter 15 Jahren wurde nicht untersucht.

5 mg Kautabletten sind für Kinder und Jugendliche von 6 bis 14 Jahren erhältlich.

4 mg Kautabletten sind für Kinder von 2 bis 5 Jahren erhältlich.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollten eine geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer β -Agonist angewendet werden. Falls der Patienten diesen häufiger als üblich anwenden muss, sollte er so bald wie möglich seinen Arzt aufsuchen.

Von einem inhalativen oder oralen Kortikosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast umgestellt werden.

Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie beim Churg-Strauss-Syndrom auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Steroiden behandelt wird. Diese Fälle waren gelegentlich mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Obgleich ein Kausalzusammenhang mit Leukotrienrezeptorantagonisten nicht nachgewiesen wurde, 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 Therapie überprüft werden.

Auch unter der Behandlung mit Montelukast müssen Patienten mit Aspirin-sensitivem Asthma die Einnahme von Aspirin 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:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusätzlich zu anderen Therapien, die routinemäßig für die Prophylaxe und chronische Behandlung des Asthmas genutzt werden, angewendet werden. In Arzneimittel-Interaktionsstudien hatte die empfohlene therapeutische Dosis von Montelukast keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik folgender Substanzen: Theophyllin, Prednison, Prednisolon, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/ Norethindron 35/1), Terfenadin, Digoxin und Warfarin.

Die für Montelukast errechnete Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve

(AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert.

Da Montelukast durch Cytochrom P450 (CYP3A4), 2C8 und 2C9 metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel) zeigten, dass Montelukast CYP2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher wird nicht erwartet, dass Montelukast deutlich den Metabolismus von

Arzneimitteln hemmt, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP 2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (einem Inhibitor sowohl von CYP 2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition mit Montelukast um das 4,4-Fache. Bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil oder anderen potenten Inhibitoren von CYP 2C8 ist keine routinemäßige Dosisanpassung von Montelukast erforderlich, der Arzt sollte sich jedoch bewusst sein, dass es möglicherweise zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen kann.

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

4.6 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 Accord 10 mg Filmtabletten dürfen während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

Stillzeit

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

Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten dürfen während der Stillzeit nur eingenommen werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

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

Montelukast hat keinen bzw. einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien wie folgt untersucht:

- 10 mg Filmtabletten bei ca. 4000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma
- 10 mg Filmtabletten bei ca. 400 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma und saisonaler allergischer Rhinitis
- 5 mg Kautabletten bei ca. 1750 Kindern von 6 bis 14 Jahren mit Asthma.

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Asthmapatienten unter Montelukast häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und häufiger als unter Placebo berichtet:

Systemorganklasse	Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (zwei 12-wöchige Studien; n=795)	Pädiatrische Patienten von 6 bis 14 Jahren (eine 8-wöchige Studie; n=201) (zwei 56-wöchige Studien; n=615)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	

In den Verlängerungsphasen klinischer Prüfungen mit einer reduzierten Patientenzahl (Dauer bis zu 2 Jahren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für pädiatrische Patienten zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nach Markteinführung gemeldete Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach spezifischen Nebenwirkungen geordnet. Die Häufigkeitsangaben wurden basierend auf relevanten klinischen Studien geschätzt.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit*
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	Verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Somnambulie, Ängstlichkeit, Agitation einschließlich aggressiven	Gelegentlich

	oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor [§])	
	Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisstörungen, nervöses Zucken	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesien/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4), pulmonale Eosinophilie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö [‡] , Übelkeit [‡] , Erbrechen [‡]	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT, AST)	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag [‡]	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	Pyrexie [‡]	Häufig
	Asthenie/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme	Gelegentlich
*Häufigkeit: Die Häufigkeit jeder bezeichneten Nebenwirkung wird entsprechend der in klinischen Prüfungen berichteten Inzidenz angegeben: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis		

<1/10), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis <1/100), selten ($\geq 1/10.000$ bis <1/1000), sehr selten (<1/10.000).

†Dieses unerwünschte Ereignis, das von Patienten unter Montelukast sehr häufig gemeldet wurde, wurde in klinischen Prüfungen auch von Patienten unter Placebo sehr häufig gemeldet.

‡ Dieses unerwünschte Ereignis, das von Patienten unter Montelukast häufig gemeldet wurde, wurde in klinischen Prüfungen auch von Patienten unter Placebo häufig gemeldet.

§ Häufigkeitskategorie: 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Studien bei chronischem Asthma wurde Montelukast in einer Dosierung von bis zu 200 mg/Tag während 22 Wochen von erwachsenen Patienten eingenommen, und in Kurzzeitstudien in einer Dosierung von bis zu 900 mg/Tag während ungefähr einer Woche an Patienten abgegeben, ohne dass erhebliche klinische Nebenwirkungen aufgetreten wären.

Nach Markteinführung und aus klinischen Studien gab es Berichte über akute Überdosierung bei Kindern mit Montelukast. Diese schließen Berichte ein, bei denen Erwachsene und Kinder Dosen bis zu 1000 mg (ca. 61 mg/kg bei einem 42-Monate alten Kind) einnahmen. Die dabei beobachteten klinischen und labortechnischen Befunde unterschieden sich nicht vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten. In der Mehrheit der Berichte über Überdosierung gab es keine unerwünschten Wirkungen.

Symptome einer Überdosierung

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen waren entsprechend dem Sicherheitsprofil von Montelukast und schlossen Abdominalschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen, und psychomotorische Hyperaktivität ein.

Behandlung einer Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung von Montelukast vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast durch eine Peritoneal- oder Hämodialyse dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) handelt es sich um wirksame, u. a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die Cysteinyl-Leukotrien- Rezeptoren (CysLT). Der CysLT-Typ-1-(CysLT)-Rezeptor wird in den menschlichen Atemwegen einschließlich glatten Muskelzellen und Makrophagen sowie auf anderen pro-inflammatorischen Zellen (einschließlich Eosinophilen und gewissen myeloiden Stammzellen) gefunden. Die Cysteinyl-Leukotriene wurden in Wechselbeziehung mit der Pathophysiologie von Asthma und allergischer Rhinitis gebracht. Die Leukotrien-vermittelten Wirkungen beim Asthma beinhalten eine Anzahl von Atemwegsreaktionen wie Bronchokonstriktion, Schleimsekretion, vaskuläre Permeabilität und Rekrutierung von Eosinophilen. Bei allergischer Rhinitis werden die Cysteinyl-Leukotriene von der Nasenschleimhaut nach Kontakt mit einem Allergen sowohl während Früh- als auch Spätphasereaktionen freigegeben und werden mit den Symptomen der allergischen Rhinitis in Verbindung gebracht. Bei intranasaler Reizung mit Cysteinyl-Leukotrienen wurde eine Erhöhung des Atemwiderstandes in der Nase und Symptome einer Nasenobstruktion beobachtet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT₁-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch LTD₄ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Hierbei handelt es sich um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von β -Agonisten additiven Effekt. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung sowohl der Früh- als auch Spätreaktion nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie war unter der Behandlung mit Montelukast eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) sowie im peripheren Blut nachzuweisen bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Prüfungen an Erwachsenen konnte unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung folgender Parameter erzielt werden: forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁) am Morgen (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), morgendlicher Peak-Flow-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an β -Agonisten (-26,1 % vs. -4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Verbesserung der Asthmasymptomatik tagsüber und während der Nacht unter Montelukast signifikant günstiger als unter Placebo.

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β -Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 μ g zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt

unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an 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. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV1 von ca. 11 % und mehr.

In einer klinischen Studie wurde der Einsatz von Montelukast bei der Behandlung von saisonaler allergischer Rhinitis bei erwachsenen und jugendlichen Asthmapatienten ab 15 Jahren beurteilt. Diese Studie zeigte, dass Montelukast Accord 10 mg Tabletten, verabreicht einmal täglich, im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in der Bewertung der Täglichen Rhinitissymptome erzielte. Die Bewertung der Täglichen Rhinitissymptome ist der Durchschnitt der am Tag auftretenden Nasalsymptome (Mittelwert Nasenverstopfung, Rhinorrhö, Jucken der Nase und Niesen) und der Nachtsymptome (Mittelwert verstopfte Nase beim Erwachen, Schwierigkeiten beim Einschlafen und Aufwachen während der Nacht). Die Gesamtbewertung der allergischen Rhinitis durch den Patienten und den Arzt war im Vergleich zu Placebo signifikant besser. Die Bewertung der Wirksamkeit bei Asthma war in dieser Studie kein Primärziel.

Im Rahmen einer achtwöchigen klinischen Studie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1: 8,71 % vs. 4,16 % Veränderung zum Ausgangswert, morgendlicher PEF: 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 zwölfwöchigen Studie an Erwachsenen war eine signifikante Reduktion der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (exercise induced bronchoconstriction, EIB) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV1: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV1 vor Belastung: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert bestehen. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV1: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV1 vor Belastung: 17,76 min vs. 27,98 min). Die Messung erfolgte in beiden Studien jeweils zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls.

Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Kortikoiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung asthmaspezifischer Zielkriterien im Vergleich zu Placebo erreicht werden (FEV1: 8,55 % vs. -1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Bedarfs an β -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 Plasmaspitzen Spiegel (C_{max}) bei nüchternen Erwachsenen 3 Stunden (T_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die bei durchschnittlich 64 % liegende orale Bioverfügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Prüfungen, die dem Nachweis der

Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit bzw. Verträglichkeit dienten, wurde die 10 mg Tablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Für die 5 mg Kautablette wird C_{max} bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 73 % und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63 %.

Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaeiweiß gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady State durchschnittlich 8-11 Liter. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast wiesen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Darüber hinaus waren die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Gabe in allen anderen Geweben minimal.

Metabolismus

Montelukast wird in großem Umfang verstoffwechselt. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen im Steady State die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast unterhalb der Nachweisgrenze. Dies trifft sowohl für Erwachsene als auch für Kinder zu.

Cytochrom P450 2C8 ist das vorrangige Enzym in der Metabolisierung von Montelukast. Zusätzlich können CYP 3A4 und 2C9 geringfügig zur Metabolisierung beitragen, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP 3A4, bei gesunden Testpersonen, die 10 mg Montelukast täglich erhielten, keine pharmakokinetischen Variablen von Montelukast veränderte. Nach Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber in vitro erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Plasma-Clearance von Montelukast beträgt bei gesunden Erwachsenen im Mittel 45 ml/min. Nach einer oral verabreichten Dosis von radioaktiv markiertem Montelukast wurden 86 % der Radioaktivität in den fünf Tage lang gesammelten Fäzes und <0,2 % im Urin wiedergefunden. Diese Ergebnisse und die Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich biliär ausgeschieden werden.

Charakteristika bei Patienten

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter bis mäßiggradiger Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score >9) liegen noch keine pharmakokinetischen Daten von Montelukast vor.

Unter hohen Dosierungen von Montelukast (20- und 60fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beobachten. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Dies wurde bei Dosierungen, die über dem 17fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem >232fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis) auf. Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer therapeutischen Dosis um mehr als das 24fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit von weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (>69fache der systemischen Exposition einer therapeutischen Dosis). In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die systemische Exposition lag dabei über dem 24fachen der einer therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch bei Tieren übergeht.

Bei Mäusen und Ratten wurden nach oraler Einmalgabe von Montelukast-Natrium in einer Dosierung von bis zu 5.000 mg/kg KG (15.000 mg/m² KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m² KOF bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (bei einem Körpergewicht von 50 kg).

Montelukast erwies sich bei Mäusen als nicht phototoxisch für UVA, UVB oder sichtbare Lichtspektren in Dosierungen bis zu 500 mg/kg/Tag (ca. >200fach basierend auf der systemischen Exposition).

Montelukast wirkte weder in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests mutagen noch induzierte es bei Nagetieren Tumoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hydroxypropylcellulose (LH-11) (E 463)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hydroxypropylcellulose (LF) (E 463),
Hypromellose 6CPS (A),
Titandioxid (E 171),
Macrogol 6000,

Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Montelukast Accord 10 mg Filmtabletten sind in OPA-Al-PVC/Al-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgröße: Packungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 und 200 Tabletten in Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-31251

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.04.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.