

Monkasta® 10 mg Filmtabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels Monkasta® 10 mg Filmtabletten 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung Jede Filmtablette enthält 10 mg Montelukast (als Montelukast-Natrium). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung Jede Filmtablette enthält 81,94 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1 3. Darreichungsform Filmtablette Die Filmtabletten sind apricot-farben, rund, leicht bikonvex, mit abgerundeten Ecken. 4. Klinische Angaben 4.1 Anwendungsgebiete Montelukast ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei den Patienten für die Monkasta bei Asthma angezeigt ist, kann Montelukast auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern. Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit Asthma und begleitender allergischer Rhinitis beträgt eine 10 mg Filmtablette täglich am Abend. <u>Allgemeine Hinweise</u> Die Wirkung von Monkasta auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Montelukast kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Monkasta sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen. Monkasta sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln mit demselben Wirkstoff (Montelukast) angewendet werden.	Bei älteren Patienten sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Auch bei Niereninsuffizienz oder leichter bis mäßiggradiger Leberinsuffizienz müssen keine Dosisanpassungen vorgenommen werden. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich. <u>Monkasta und andere Behandlungsformen bei Asthma</u> Monkasta kann zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie angewendet werden. <u>Inhalative Kortikosteroide:</u> Die Behandlung mit Monkasta kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, wenn inhalative Kortikosteroide und bedarfsweise angewandte kurzwirksame β-Agonisten keine ausreichende klinische Kontrolle erreichen. Von einem inhalativen Kortikosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Monkasta umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4) <u>Kinder und Jugendliche</u> Geben Sie Monkasta 10 mg Filmtabletten keinen Kindern, die unter 15 Jahren sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Monkasta 10 mg Filmtabletten ist für Kinder unter 15 Jahren nicht nachgewiesen. Für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren sind Kautabletten mit 5 mg Montelukast erhältlich. Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren sind Kautabletten mit 4 mg Montelukast erhältlich. <u>Art der Anwendung</u> 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 anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen und sie sollen für diesen Fall eine geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines akuten Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer β-Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, sollte er sobald wie möglich einen Arzt aufsuchen. Ein inhalatives oder orales Kortikosteroid soll nicht abrupt durch Montelukast ersetzt 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 bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wird. Diese Fälle waren manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikosteroidtherapie assoziiert. Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit einem Leukotrien-Rezeptorantagonisten hergestellt werden konnte, sollten Ärzte bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialen Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden. Die Behandlung mit Montelukast ändert nichts daran, dass Patienten mit Aspirin-sensitivem Asthma vermeiden sollten, Aspirin oder andere nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel einzunehmen. 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 das Pflegepersonal darauf hin, auf neuropsychiatrische Ereignisse zu achten, und weisen Sie sie an, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn diese Verhaltensänderungen auftreten. <u>Spezielle Information über einige der Bestandteile</u> Monkasta enthält Lactose. 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“.
---	---	---

Monkasta® 10 mg Filmtabletten

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die für Montelukast errechnete Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch Cytochrom P450 (CYP3A4, 2C8 und 2C9) metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4, 2C8 und 2C9 induzieren, 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 verändert, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon, 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 CYP2C8 als auch 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 CYP2C8 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 CYP2C8 (z.B. Trimethoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg in der systemischen Exposition von Montelukast.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien 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 ret-

rospektive Datenerhebung sowie inkonsistente Vergleichsgruppen.

Monkasta darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

Stillzeit

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

Monkasta darf während der Stillzeit nur eingenommen werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

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

Montelukast hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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. 4.000 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. 1.750 pädiatrischen Asthmapatienten im Alter zwischen 6 und 14 Jahren.

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Patienten unter Montelukast und mit größerer Inzidenz als unter Placebo berichtet.

Organsystem	Erwachsene und jugendliche Patienten ab 15 Jahren (zwei 12-wöchige Studien, n=795)	Pädiatrische Patienten 6-14 Jahre (eine 8-wöchige Studie, n=201) (zwei 56-wöchige Studien, n=615)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen	

In den Verlängerungsphasen klinischer Prüfungen mit einer reduzierten Patientenzahl 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

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

Systemorganklasse	Häufigkeitsangabe*	Nebenwirkung
-------------------	--------------------	--------------

Monkasta® 10 mg Filmtabletten

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege [†]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	erhöhte Blutungsneigung
	Sehr selten	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie
	Sehr selten	eosinophile Leberinfiltrate
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitation einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor [§])
	Selten	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic
	Sehr selten	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle
Herzerkrankungen	Selten	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Epistaxis
	Sehr selten	Churg-Strauss-Syndroms (CSS) (siehe Abschnitt 4.4) Pulmonale Eosinophilie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe [‡] , Übelkeit [‡] , Erbrechen [‡]
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT])
	Sehr selten	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag [‡]
	Gelegentlich	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus
	Selten	Angioödem
	Sehr selten	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Enuresis bei Kindern
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Pyrexie [‡]
	Gelegentlich	Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme
*Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete Häufigkeit: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) [†] Diese Nebenwirkung wurde sehr häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten, und auch sehr häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten. [‡] Diese Nebenwirkung wurde häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten, und auch häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten. [§] Häufigkeitsangabe: Selten		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen klinischer Prüfungen bei chronischem Asthma wurde Montelukast erwachsenen Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien Patienten in Dosierungen

Monkasta® 10 mg Filmtabletten

von bis zu 900 mg/Tag ca. eine Woche lang verabreicht ohne klinisch relevante Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg bei einem Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Symptome einer Überdosierung

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

Maßnahmen bei einer Überdosierung

Es liegen keine bestimmten Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, Leukotrienrezeptor-Antagonisten, ATC-Code: R03DC03

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) handelt es sich um wirksame, entzündungsfördernde Eikosanoide, die von verschiedenen Zellen, einschließlich Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt werden. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT). Der CysLT-Typ-1-Rezeptor (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.

Pharmakodynamische Wirkung

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 inhaliertes LTD₄ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Der bronchodilatierende Effekt hervorgerufen durch einen β -Agonisten war additiv zu dem von Montelukast. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut.

In einer weiteren Studie war unter der Behandlung mit Montelukast eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) und bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut nachzuweisen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien an Erwachsenen konnte unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung am Morgen von FEV₁ (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), AM Peak-Flow-Wert (PEFR) (24,5 L/min vs. 3,3 L/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an β -Agonisten (-26,1 % vs. -4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilen 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 Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikosteroiden verstärkt wird (%Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 5,43 % vs. 1,04 % β -Agonisten Verbrauch: -8,70 % vs. 2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason

(200µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 7,49 % vs. 13,3 % an β -Agonisten Verbrauch: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. (50 % der mit Beclometason behandelten Patienten erreichten eine Verbesserung von FEV₁ von ca. 11 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert, während ungefähr 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten die gleiche Verbesserung erzielten).

Es wurde eine klinische Studie durchgeführt, um Montelukast zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei erwachsenen Asthmapatienten und bei jugendlichen Asthmapatienten 15 Jahre und älter, mit begleitender saisonaler allergischer Rhinitis zu untersuchen. In dieser Studie zeigten Montelukast 10-mg Tabletten mit einer einmal täglichen Verabreichung eine statistisch signifikante Verbesserung des täglichen Rhinitis Symptomenscores im Vergleich zu Placebo. 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.

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, des morgendlichen 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 (EIB exercise-induced bronchoconstriction)

Monkasta® 10 mg Filmtabletten

nachweisbar (maximaler Abfall des FEV1: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zu 5 % vom Ausgangswert FEV1: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV1: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zu 5 % vom Ausgangswert FEV1: 17,76 min vs. 27,98 min). Die Wirkung konnte in beiden Studien jeweils zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls gezeigt werden.

Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Kortikosteroiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle im Vergleich zu Placebo erreicht werden (FEV1: 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

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 mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt 64%. Die orale Bioverfügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. In klinischen Prüfungen wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gezeigt, wobei die 10- mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wurde.

Für die 5 mg Kautablette wird C_{max} bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von 2 Stunden nach 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 Plasmaproteinen gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady State durchschnittlich 8-11 l. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast wiesen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Darüber hinaus waren die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Gabe in allen anderen Geweben minimal.

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 bei der Metabolisierung von Montelukast. Außerdem können CYP 3A4 und 2C9 einen geringfügigen Beitrag zur Metabolisierung leisten, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP3A4, 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 Fäces und <0,2 % im Urin wiedergefunden. Diese Ergebnisse und die Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit von Montelukast sprechen dafür, dass Montelukast und seine Metaboliten nahezu ausschließlich biliär ausgeschieden werden.

Spezielle Charakteristika bei Patienten

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige vorübergehende Laborwertveränderungen von ALT, Glucose,

Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Bei Tieren traten als Zeichen der toxischen Wirkung vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Dies trat bei Dosierungen auf, die über dem 17-fachen der bei klinischer Dosis beobachteten systemischen Exposition lagen. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem >232-fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis) auf.

Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer therapeutischen Dosis um mehr als das 24-fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (>69-fache der systemischen Exposition einer therapeutischen Dosis). In Studien an Kaninchen wurde häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die systemische Exposition lag dabei über dem 24-fachen der einer therapeutischen Dosis. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch bei Tieren übergeht.

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

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Alpha-Lactose-Monohydrat
Cellulosepulver
Mikrokristalline Cellulose
Corscarmellose Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Monkasta® 10 mg Filmtabletten

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Talkum
Propylenglycol
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al Blisterpackungen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 (Klinikpackung), 200 (Klinikpackung)
Filmtabletten in einer Faltschachtel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven

8. Zulassungsnummer

81572.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Erteilung der Zulassung: 08.09.2010
Verlängerung der Zulassung: 26.06.2013

10. Stand der Information

12.2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig