

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Montelukast-ratiopharm® mini 4 mg
Kautabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Kautablette enthält 4,16 mg Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Kautablette enthält 0,5 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

4 mg-Kautablette: rosa marmorierte, abgerundet dreieckige Tablette mit der Prägung „93“ auf einer Seite und „7424“ auf der anderen Tablettenseite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Montelukast ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 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 kurz wirksamen β -Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Darüber hinaus kann Montelukast bei Patienten ab 2 Jahren oder älter zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung***Kinder und Jugendliche***

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern muss unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen. Die Dosierung für Kinder von 2–5 Jahren beträgt eine 4 mg-Kautablette täglich am Abend. Montelukast sollte 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Darreichungsform Montelukast 4 mg Kautabletten wird nicht für Kinder unter 2 Jahren empfohlen.

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 als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei leichtem persistierendem Asthma

Montelukast wird nicht als Monotherapie bei Patienten mit mittelgradigem persistierendem Asthma empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.1). Bei leichtem persistierendem Asthma treten Asthmasymptome definitionsgemäß öfter als einmal pro Woche, aber weniger als einmal pro Tag auf, mehr als zweimal pro Monat, aber weniger als einmal pro Woche kommt es zu Beschwerden in der Nacht, wobei die Lungenfunktion zwischen den Episoden normal ist. Lassen sich die Asthmabeschwerden bis zur nächsten Kontrolluntersuchung (normalerweise innerhalb eines Monats) nicht zufrieden stellend beherrschen, sollte die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmatherapie empfohlenen Stufenschemas geprüft werden. Die Wirksamkeit der Asthmabehandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Montelukast zur Asthmaprophylaxe bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, bei denen die überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion ist.

Bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren kann die vorwiegende Manifestation von persistierendem Asthma in einer durch körperliche Belastung ausgelösten Bronchokonstriktion bestehen, die eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erfordert. Die Patienten sollten 2 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn mit Montelukast überprüft werden. Falls kein zufriedenstellendes Ansprechen erzielt wurde, ist eine zusätzliche oder eine andere Therapie in Betracht zu ziehen.

Therapie mit Montelukast und andere Behandlungsformen bei Asthma

Wird Montelukast als Zusatztherapie zu inhalativen Kortikosteroiden eingesetzt, dürfen die inhalativen Kortikosteroide nicht abrupt durch Montelukast ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Montelukast-ratiopharm® mini 4 mg Kautabletten wird in Ermangelung von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht für Kinder unter 2 Jahren empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Für Erwachsene ab 15 Jahren sind 10 mg Filmtabletten erhältlich.

Für pädiatrische Patienten von 6 bis 14 Jahren sind 5 mg Kautabletten erhältlich.

Für pädiatrische Patienten, die Probleme bei der Verwendung von Kautabletten haben, ist ein 4 mg Granulat erhältlich.

Besondere Patientengruppen

Bei 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen 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 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 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.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der 4 mg-Kautabletten bei Kindern unter 2 Jahren wurden bislang nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Bei sehr jungen Kindern (6 Monate bis 2 Jahre) muss die Diagnose eines persistierenden Asthmas von einem Kinderarzt oder Pneumologen erstellt werden.

Montelukast-ratiopharm® mini 4 mg Kautabletten enthält Aspartam, eine Quelle für Phenylalanin. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass die jede 4 mg-Kautablette Phenylalanin enthält.

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.

Begrenzte Daten aus den verfügbaren Datenbanken über Schwangerschaften legen keine Kausalbeziehung zwischen Montelukast und Missbildungen (z.B. Gliedmaßen-defekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrung nach der Markteinführung in seltenen Fällen berichtet wurde, nahe.

Montelukast-ratiopharm® 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 in die menschliche Muttermilch übergeht.

Montelukast-ratiopharm® 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

Es ist nicht zu erwarten, dass bei Patienten die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Jedoch ist sehr selten über Fälle von Benommenheit oder Schwindel berichtet worden.

4.8 Nebenwirkungen

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

- 10 mg-Filmtabletten bei ca. 4.000 erwachsenen Patienten ab 15 Jahren.

- 5 mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren.
- 4 mg-Kautabletten bei 851 pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 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 zwischen 6 Monaten und 5 Jahren.

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

Siehe unten stehende Tabelle

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 12 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.

Das Sicherheitsprofil für pädiatrische Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren änderte sich während der bis zu 3 Monate dauernden Behandlung nicht.

Von folgenden Nebenwirkungen wurde nach der Markteinführung berichtet:

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden folgendermaßen eingeteilt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 3

Systemorganklasse	Erwachsene 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 zwischen 2 und 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	

Systemorganklasse	Bezeichnung des unerwünschten Ereignisses	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege†	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	abnormes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Reizbarkeit, Angst, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressives Verhalten oder Feindseligkeit, Depression	Gelegentlich
	Tremor	Selten
	Halluzinationen, Orientierungsstörungen, suizidale Gedanken und Handlungen (Suizidalität)	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)	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 Unterhautzellgewebes	Hautausschlag†	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Juckreiz	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	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.

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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen keine spezifischen Angaben vor. 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 Kin-

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

Es ist nicht bekannt, ob sich Montelukast durch Peritoneal- oder Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernen lässt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonist
ATC-Code: R03DC03

Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sind potente inflammatorische Eikanoide, die von verschiedenen Zellen, unter anderem von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt werden. Diese wich-

tigen asthmabegünstigenden 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. Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT₁-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte Montelukast bereits in Dosen von nur 5 mg eine Hemmung der durch inhaliertes LTD₄ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden erkennbar. Der durch β -Agonisten induzierte bronchien-erweiternde 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). Bei Erwachsenen und Kindern zwischen 2 und 14 Jahren induzierte Montelukast gegenüber Placebo bei gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Asthmakontrolle eine Senkung der peripheren eosinophilen Granulozyten.

In Studien an Erwachsenen kam es unter der einmal täglichen Gabe von Montelukast 10 mg gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des morgendlichen FEV₁ (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 FEV₁ 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 μ g 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 FEV₁ 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 FEV₁ von ca. 11 % und mehr).

In einer zwölfwöchigen placebokontrollierten Studie an Kindern von 2–5 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 4 mg Montelukast eine Verbesserung der asthmaspezifischen Zielparame-ter im Vergleich zu Placebo, unabhängig von einer Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln (Kortikosteroide oder Natrium-Cromoglykat inhalativ/mittels Inhalationsgerät), gezeigt werden.

Sechzig Prozent der Patienten erhielten keinen Controller. Ebenso reduzierte Montelukast im Vergleich zu Placebo sowohl die Asthmasymptomatik tagsüber (Husten, giemende Atemgeräusche, erschwerte Atmung und Einschränkung der Aktivität) als auch während der Nacht. Ebenso verminderte Montelukast im Vergleich zu Placebo den Verbrauch an β -Agonisten bei Bedarf und von notfallmäßig verabreichten Kortikosteroiden bei einer Asthmaverschlechterung. Bei Patienten unter Montelukast wurden mehr Tage ohne Asthmasymptome verzeichnet als bei Patienten unter Placebo.

Ein Behandlungseffekt wurde bereits nach Einnahme der ersten Dosis erzielt.

In einer 12-monatigen placebokontrollierten Studie an pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit leichtem Asthma und episodischen Exazerbationen senkte die einmal tägliche Gabe von 4 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo signifikant ($p \leq 0,001$) die jährliche Anzahl der Episoden mit asthmatischen Exazerbationen (EE) (1,60 EE vs. 2,34 EE [EE definiert als ≥ 3 aufeinander folgende Tage mit Symptomen am Tag, die eine Anwendung von β -Agonisten oder von Kortikosteroiden (oralen oder inhalativen) oder eine asthmadeingetragene Krankenhauseinweisung erforderten]). Die prozentuale Senkung der jährlichen Anzahl von EE betrug 31,9 % (95 %-KI: 16,9; 44,1).

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 (FEV₁ 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-monatigen Studie bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma wurden die Wirksamkeit von Montelukast und inhalativem Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen. Hinsichtlich der Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation (primärer Endpunkt), war Montelukast dem Fluticason nicht unterlegen. Im Durchschnitt wurde der Prozentsatz der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation über die 12-monatige Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least-Square] means) des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation statistisch signifikant (-2,8 %; 95 % KI: -4,7; -0,9), jedoch innerhalb der vordefinierten Grenze für eine klinische Nicht-Unterlegenheit. Sowohl Montelukast als auch Fluticason verbesserten über die 12-monatige Behandlung asthmaspezifische sekundäre Endpunkte:

- FEV₁ wurde unter Montelukast von 1,83 l auf 2,09 l und unter Fluticason von 1,85 l auf 2,14 l erhöht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der FEV₁-Erhöhung betrug -0,02 l (95 % KI: 0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in % des FEV₁- Sollwertes betrug 0,6 % unter Montelukast und 2,7 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der Veränderung vom Ausgangswert in % des FEV₁-Sollwertes war signifikant: (95 % KI: -3,6; -0,7).
- Der Prozentsatz der Tage mit Anwendung von β -Agonisten sank von 38,0 % auf 15,4 % unter Montelukast und von 38,5 %

auf 12,8 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte des Prozentsatzes der Tage mit Bedarf an β -Agonisten war signifikant: 2,7 % (95 % KI: 0,9; 4,5).

- Der prozentuale Anteil der Patienten mit Asthmaanfällen (Asthmaanfall definiert als eine Phase sich verschlechternden Asthmas, die zu der Notwendigkeit einer oralen Steroidtherapie, einer ungeplanten Arztkonsultation, der Inanspruchnahme eines Notdienstes oder einer Krankenhauseinweisung führt) betrug 32,2 % in der Montelukast-Gruppe und 25,6 % in der Fluticason-Gruppe; die Odds Ratio von 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84) war signifikant.
- Der Anteil der Patienten mit systemischer (vorwiegend oraler) Anwendung von Kortikosteroiden während der Studiendauer betrug 17,8 % in der Montelukast-Gruppe und 10,5 % in der Fluticason-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte war signifikant: 7,3 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

In einer 12-wöchigen Studie 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 Ausgangs-FEV₁ 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 FEV₁: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des Ausgangs-FEV₁: 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 (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

Montelukast wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert. Nach Anwendung der 10-mg-Filtablette 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 Filtabletten zu 10 mg 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.

Nach Anwendung der 4-mg-Kautabletten bei nüchternen Kindern zwischen 2 und 5 Jahren stellt sich die C_{\max} 2 Stunden nach der Einnahme ein. C_{\max} liegt im Mittel 66 % höher, C_{\min} im Mittel dagegen niedriger als bei Erwachsenen nach Einnahme einer 10-mg-Filtablette.

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 Blut-Hirn-Schranke 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.

In-vitro-Studien an Mikrosomen der menschlichen Leber weisen auf eine Beteiligung von Cytochrom P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast hin. Nach weiteren Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in-vitro*-erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 oder 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der 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 Triglyceriden 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 Dosen) auf. Montelukast beeinflusste 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 (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/m² bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m² 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

Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Hyprolose
Eisen(III)-oxid
Kirsch-Aroma. o.w.A. (Cherry S-133725)
Aspartam
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. 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 Kautabletten und Kalanderpäckchen mit 28 und 98 Kautabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

70602.00.00

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

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt