

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS*Montelukast-ratiopharm® 4 mg Granulat*

Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel Granulat enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Weißes bis gebrochen weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Montelukast-ratiopharm® Granulat ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Kindern zwischen 6 Monaten 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 Beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast-ratiopharm® Granulat 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).

Außerdem kann *Montelukast-ratiopharm® Granulat* bei Kindern ab 2 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Dieses Arzneimittel ist einem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen. Die Dosierung für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren beträgt einen Beutel des 4-mg Granulates täglich am Abend. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich. Daten zur Wirksamkeit aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren mit persistierendem Asthma sind begrenzt. Die Patienten sind nach 2 bis 4 Wochen hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Behandlung mit Montelukast zu untersuchen. Ist kein Behandlungserfolg zu beobachten sollte die Einnahme abgebrochen werden.

Montelukast-ratiopharm® Granulat wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Das *Montelukast-ratiopharm® Granulat* kann entweder direkt in den Mund gegeben werden oder es kann mit einem Löffel kalter, oder auf Zimmertemperatur gebrachter, wei-

cher Nahrung (z.B. Apfelmus, Eiscreme, Karotten oder Reis) vermischt werden. Der Beutel sollte erst direkt vor dem Gebrauch geöffnet werden. Nach dem Öffnen muss die gesamte Dosis *Montelukast-ratiopharm® Granulat* sofort (innerhalb von 15 Minuten) aufgebraucht werden. Mit Nahrung vermishtes Granulat darf nicht für den späteren Gebrauch aufbewahrt werden. *Montelukast-ratiopharm® Granulat* ist nicht zum Auflösen in Flüssigkeit geeignet. Jedoch kann sofort nach der Einnahme etwas getrunken werden.

Montelukast-ratiopharm® Granulat kann unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von Montelukast auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit *Montelukast-ratiopharm® Granulat* sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz müssen keine Dosisanpassungen vorgenommen werden. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Die Dosierung ist für männliche und weibliche Patienten gleich.

Montelukast-ratiopharm® Granulat als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikoiden bei leichtem persistierendem Asthma:

Montelukast wird nicht als Monotherapie bei Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern zwischen 2 und 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 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-ratiopharm® Granulat als Asthma-Prophylaxe bei 2 bis 5jährigen Kindern mit durch Belastung induzierter Bronchokonstriktion als überwiegender Komponente:

Bei 2 bis 5jährigen Patienten kann eine durch Belastung induzierte Bronchokon-

striktion die vorherrschende Manifestation von persistierendem Asthma sein, die eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erfordert. Der Effekt von Montelukast ist nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung zu bewerten. Bei nicht zufrieden stellendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.

Montelukast-ratiopharm® Granulat und andere Behandlungsformen bei Asthma

Wenn die Behandlung mit *Montelukast-ratiopharm® Granulat* als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, soll von einem inhalativen Kortikosteroid nicht abrupt ersatzweise auf *Montelukast-ratiopharm® Granulat* umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere verfügbare Stärken

10-mg-Filtabletten sind für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren erhältlich.

5 mg-Kautabletten sind für Kinder im Alter von 6–14 Jahren erhältlich.

4-mg-Kautabletten sind als alternative Darreichungsform für Kinder im Alter von 2–5 Jahren erhältlich.

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

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

Die Patienten sind anzuweisen, oral angewendetes 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 Beta-Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, sollte er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

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

Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmika, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Steroiden behandelt wird. Diese Fälle waren manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Obwohl der ursächliche Zusammenhang mit Leukotrien-Rezeptorantagonisten 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 Therapie überprüft werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzten Therapien 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 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

Tierstudien 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 der Einnahme von **Montelukast-ratiopharm® Granulat** und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

Montelukast-ratiopharm® Granulat 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 in die menschliche Muttermilch abgegeben wird.

Montelukast-ratiopharm® Granulat 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

Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen eines Patienten beeinträchtigt. Allerdings wurde sehr selten von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

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

- 10-mg-Filmtabletten bei ca. 4.000 Patienten ab 15 Jahren mit Asthma
- 5-mg-Kautabletten bei ca. pädiatrischen 1.750 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 zwischen 6 Monaten und 2 Jahren

Montelukast wurde in einer klinischen Studie bei 1.038 Patienten mit intermittierendem Asthma wie folgt untersucht:

- 4-mg-Granulat und 4-mg-Kautabletten bei 1038 pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren

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

Siehe Tabelle

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.

Insgesamt wurden 502 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate lang, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.

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

| Organsystem | Patienten 15 Jahre und älter (zwei 12-Wochen Studien; n = 795) | Patienten 6 bis 14 Jahre (eine 8-Wochen Studie; n = 201) (zwei 56-Wochen Studien; n = 615) | Patienten 2 bis 5 Jahre (eine 12-Wochen Studie; n = 461) (eine 48-Wochen Studie; n = 278) | Patienten 6 Monate bis 2 Jahre (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 | Diarrhö |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | Ekzematöse Dermatitis, Ausschlag |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | Durst | |

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet:

| Systemorganklasse | Bezeichnung der Nebenwirkung | Häufigkeitsangabe* |
|--|---|--------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion der oberen Atemwege† | Sehr häufig |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | erhöhte Blutungsneigung | Selten |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie | Gelegentlich |
| | eosinophile Leberinfiltrate | Sehr selten |
| Psychiatrische Erkrankungen | verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Reizbarkeit, Angstgefühle, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression | Gelegentlich |
| | Tremor | Selten |
| | Halluzinationen, Verwirrtheit, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität) | Sehr selten |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle | Gelegentlich |
| Herzerkrankungen | Palpitationen | Selten |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Epistaxis | Gelegentlich |
| | Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4) | Sehr selten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö†, Übelkeit†, Erbrechen† | Häufig |
| | Mundtrockenheit, Dyspepsie | Gelegentlich |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT]) | Häufig |
| | Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden) | Sehr selten |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Ausschlag† | Häufig |
| | Bluterguss, Urtikaria, Pruritus | Gelegentlich |
| | Angioödem | Selten |
| | Erythema nodosum, Erythema multiforme | Sehr selten |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe | Gelegentlich |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie† | Häufig |
| | Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme | Gelegentlich |

* Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete Häufigkeit: Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10.000$).

† 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.

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

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Im Rahmen klinischer Prüfungen bei persistierendem Asthma 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 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 für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. 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 Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankun-

gen zur systemischen Anwendung, Leukotrienrezeptor-Antagonist
ATC-Code: R03DC03

Wirkmechanismus

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) handelt es sich um wirksame, u.a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen Asthma begünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort u.a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

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 Stun-

den nachweisbar. Hierbei handelt es sich um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von Beta-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) nachzuweisen. Bei erwachsenen Patienten und bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 14 Jahren war bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut nachzuweisen.

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 Beta-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 Beta-Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte 12-wöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV₁: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an Beta-Agonisten: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % und mehr.

Im Rahmen einer 8-wöchigen 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 % Verände-

rung zum Ausgangswert, des morgendlichen PEF: 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung zum Ausgangswert) und eine Senkung des Bedarfs an Beta-Agonisten (-11,7 % vs. +8,2 % Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

Kinder und Jugendliche

In einer 12-monatigen Studie bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma wurde die Wirksamkeit von Montelukast mit inhalativem Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen. Hinsichtlich der Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation, des primären Endpunkts, war Montelukast 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-Untergehenheit.

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: -2,2 % (95 % KI: -3,6; -0,7).
- Der Prozentsatz der Tage mit Anwendung von Beta-Agonisten sank von 38,0 % auf 15,4 % unter Montelukast und von 38,5 % auf 12,8 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte des Prozentsatzes der Tage mit Bedarf an Beta-Agonisten war signifikant: 2,7 % (95 % KI: 0,9; 4,5).
- Der prozentuale Anteil der Patienten mit Asthmaanfällen (Asthmaanfall definiert als eine Phase sich verschlechternden Asthmas, die zu 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 placebokontrollierten Studie an Kindern von 2–5 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 4 mg Montelukast eine Verbesserung der asthma-spezifischen Zielparameter im Vergleich zu Placebo, unabhängig von einer Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln (Controller) zur Dauertherapie (Kortikosteroide oder Cromoglicinsäure inhalativ/mittels Inhalationsgerät), erreicht werden. 60 % der Patienten erhielten keinen Controller. Montelukast verbesserte im Vergleich zu Placebo sowohl die Asthmasymptomatik tagsüber (mit Husten, giemenden Atemgeräuschen, erschwelter Atmung und Einschränkung der Aktivität) als auch während der Nacht. Ebenso reduzierte Montelukast im Vergleich zu Placebo den Verbrauch an Beta-Agonisten bei Bedarf und von notfallmäßig verabreichten Kortikosteroiden bei einer Verschlechterung des Asthmas. Bei Patienten, die mit Montelukast behandelt wurden, wurden mehr Tage ohne Asthmasymptome verzeichnet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Ein Behandlungseffekt wurde bereits nach Einnahme der ersten Dosis erzielt.

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

In einer placebo-kontrollierten Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit intermittierendem, aber nicht persistierendem Asthma wurde eine Behandlung mit Montelukast über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Dabei wurde Montelukast entweder als einmal tägliche 4-mg-Gabe oder als eine Reihe 12-tägiger Behandlungszyklen angewendet, die jeweils zu Anfang einer Episode mit intermittierenden Symptomen begonnen wurden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten unter Montelukast 4 mg und denen unter Placebo in der Anzahl der zu einem Asthmaanfall führenden Asthmaepisoden festgestellt, wobei definiert war, dass der Einsatz medizinischer Ressourcen, wie ungeplantes Aufsuchen einer Arztpraxis, einer Notambulanz oder eines Krankenhauses bzw. eine Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Kortikosteroiden, erforderlich wurde.

Die Wirksamkeit von Montelukast bei Kindern zwischen 6 Monaten und 2 Jahren wird durch Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von Asthmapatienten ab 2 Jahren gestützt und beruht auf ähnlichen pharmakokineti-

schen Daten. Man geht dabei davon aus, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und die Wirkung des Arzneimittels bei diesen Populationen ähnlich sind.

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 FEV₁ vor Belastung: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte 12-wöchige 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 % 37 vs. -1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Bedarfs an Beta-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 Plasmaspitzenpegel (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-Filmtablette 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 %.

Nach Gabe der 4-mg-Kautablette an Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren im nüchternen Zustand wird C_{max} innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. C_{max} liegt im Mittel 66 % höher, C_{min} im Mittel dagegen niedriger als bei Erwachsenen nach Einnahme einer 10-mg-Filmtablette.

Die Darreichungsform des 4-mg-Granulats ist bei Erwachsenen nach Einnahme im nüchternen Zustand bioäquivalent zu der 4-mg-Kautablette. Bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren wird C_{max} innerhalb von 2 Stunden nach Gabe des 4-mg-Granulats erreicht. C_{max} ist etwa doppelt so hoch wie bei Erwachsenen nach der Einnahme einer 10-mg-Tablette. Die

gleichzeitige Aufnahme von Apfelmus oder einer Standardmahlzeit mit hohem Fettgehalt hatte keine klinisch bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Montelukast, gemessen an der AUC (1.225,7 vs. 1.223,1 ng × Std/ml mit bzw. ohne Apfelmus und 1.191,8 vs. 1.148,5 ng × Std/ml mit bzw. ohne Standardmahlzeit mit hohem Fettgehalt).

Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaprotein 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.

Biotransformation

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.

In-vitro-Untersuchungen an Mikrosomen der menschlichen Leber weisen auf eine Beteiligung von Cytochrom P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast hin. Nach weiteren 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 mittelschwerer/mäßiger 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 60fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beob-

achten. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Veränderungen der Laborwerte von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren reversibel. Bei Tieren traten als Zeichen von Toxizität vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Dies wurde bei Dosierungen, die über dem 17-fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei Dosierungen ab 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232-fachen der systemischen Exposition) 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 von weiblichen Ratten bei einer Dosis von 200 mg/kg/Tag (> 69-fachen der systemischen Exposition) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag. In Studien an Kaninchen wurde bei einer systemischen Exposition > 24-fachen der klinischen systemischen Exposition häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch bei Tieren sezerniert wird.

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), der höchsten geprüften Dosis, keine Todesfälle beobachtet. Diese Dosis entspricht dem 25.000fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (basierend auf einem Körpergewicht von Erwachsenen 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 war weder in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests mutagen noch induzierte es bei Nagetieren Tumoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Hyprolose
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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 und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Abgepackt in Beuteln aus beschichtetem Kraftpapier/LDPE/Aluminium/Surlyn.

Packungen mit jeweils 28 und 98 Beuteln.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

80995.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt