

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MonteluBronch® 5 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kautablette enthält 5,20 mg Montelukast-Natrium, entsprechend 5 mg Montelukast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kautablette enthält 0,5 mg Aspartam (E951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Rosa marmorierte, abgerundete rechteckige Tablette mit der Prägung „93“ auf einer Seite und „7425“ auf der anderen Tablettenseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten im Alter von 6 bis 14 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 mit leichtem persistierenden 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 von 6 bis 14 Jahren zur Vorbeugung von Belastungasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern muss unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen. Die Dosierung für Kinder im Alter von 6–14 Jahren beträgt eine 5-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.

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 im Alter 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 bei denen sich gezeigt hat, 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.

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).

MonteluBronch 5 mg Kautabletten werden 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-Filtabletten erhältlich.

Für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren sind 4-mg-Kautabletten erhältlich.

Für Kinder, die Schwierigkeiten haben, die Kautablette einzunehmen, steht ein 4 mg Granulat zur Verfügung.

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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen und ihre übliche dafür vorgesehene Notfallmedikation stets griffbereit mit sich zu führen. Bei Auftreten eines akuten 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 ein kausaler Zusammenhang mit dem Leukotrienrezeptor-Antagonismus nicht gesichert 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.

Auch unter Behandlung mit Montelukast dürfen asthmatische Patienten mit Acetylsalicylsäure (ASS)-Intoleranz weiterhin kein ASS und andere nicht-steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel einnehmen.

Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

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 Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP 3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

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. Gliedmaßendefekte), über die im Rahmen der weltweiten Erfahrung nach der Markteinführung in seltenen Fällen berichtet wurde, nahe.

MonteluBronch 5 mg Kautabletten 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 übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Montelukast in die menschliche Muttermilch übergeht.

MonteluBronch 5 mg Kautabletten 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 und heranwachsenden Patienten im Alter von 15 Jahren oder älter.
- 5-mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 14 Jahren.
- 4-mg-Kautabletten bei 851 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren.
- 4-mg Granulat bei 175 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren.

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

- 4-mg-Granulat und -Kautabletten bei 1038 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 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)

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 im Alter von 6 bis 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 die-

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

ser Patientengruppe mit der längeren Dauer der Behandlung nicht.

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren änderte sich während der bis zu 3 Monaten dauernden Behandlung ebenfalls nicht.

Erfahrungen nach Markteinführung

Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung berichtet wurde, sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklassen und Bezeichnung der Nebenwirkung aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben wurden unter Berücksichtigung der relevanten klinischen Studien geschätzt.

Für die Klassifizierung der Nebenwirkungshäufigkeit wurde die folgende Terminologie verwendet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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 200mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien Patienten in Dosierungen von bis zu 900mg/Tag ca. eine Woche lang verabreicht. Klinisch relevante Nebenwirkungen waren dabei nicht zu verzeichnen.

Nach der Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Dies schließt Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu 1.000mg ein (ca. 61 mg/kg bei einem 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

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, Angst, Agitiertheit einschließlich aggressives Verhalten oder Feindseligkeit, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor§)	Gelegentlich
	Konzentrationsstörung, Gedächtnisstörung	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), pulmonale Eosinophilie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhöe‡, Übelkeit‡, Erbrechen‡	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT, AST)	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Leberschädigung)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag‡	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Juckreiz	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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.

§ Häufigkeitskategorie: Selten.

potente inflammatorische Eikanoide, die von verschiedenen Zellen, unter anderem von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten, freigesetzt werden. Diese wichtigen 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 bronchienerweiternde Effekt war additiv zu der von Montelukast hervorgerufenen Wirkung. Unter der Therapie mit Montelukast konnte nach Antigenprovokation eine Hemmung der Bronchokonstriktion sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase erzielt werden. Im Vergleich zu Placebo bewirkte Montelukast sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine Senkung der peripheren eosinophilen Granulozyten. In einer gesonderten Studie führte die Behandlung mit Montelukast zu einer signifikanten Verminderung der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum). 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 8-wöchigen Studie an pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren konnten 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; morgendlicher 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 Anstiegs 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:

- Das 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 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 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 Mit-

telwerte 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 Krankenhaus-einweisung 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-Filmtablette wird die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) bei nüchternen Erwachsenen drei Stunden (T_{max}) nach der Einnahme erreicht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit liegt bei 64 %. Die orale Bioverfügbarkeit und C_{max} bleiben von einer Standardmahlzeit unbeeinflusst. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in klinischen Studien belegt, in denen die Filmtableten 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. Die C_{max} liegt im Mittel 66% höher, die C_{min} im Mittel dagegen niedriger als bei Erwachsenen nach Einnahme einer 10-mg-Filmtablette.

Verteilung

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

Biotransformation

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

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 bilär 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 bilär 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 60-fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Plasma-Theophyllinkonzentration festzustellen. Dieser Effekt war unter der empfohlenen Dosis von 10 mg einmal täglich nicht feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige und vorübergehende biochemische Veränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Anzeichen der Toxizität bei Tieren waren vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts. Diese traten bei Dosierungen auf, die über dem 17-Fachen der systemischen Exposition bei klinischer Dosierung lagen. Bei Affen traten die Nebenwirkungen bei Dosierungen ab 150 mg/kg/Tag (> 232-Faches der systemischen Exposition bei klinischer Dosis) auf. Montelukast beeinträchtigte im Tierversuch weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die die humantherapeutische Exposition um mehr als das 24-Fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit von weiblichen Ratten bei Dosen von 200 mg/kg/Tag (> 69-Faches der humantherapeutischen Exposition) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt.

In Studien an Kaninchen wurde bei einer Exposition, die mehr als das 24-Fache der humantherapeutischen Exposition betrug, häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Bei Ratten wurden keine Abnormalitäten verzeichnet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch von 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) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000-Fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (basierend auf einem Körpergewicht eines erwachsenen Patienten von 50 kg).

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Natriumdodecylsulfat
Hyprolose
Eisen(III)-oxid
Kirsch-Aroma
Aspartam (E 951)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen: Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM
Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

85461.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.08.2016

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig