1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Montelukast Aristo 4 mg Kautabletten

Zur Anwendung bei Kindern von 2 bis 5 Jahren

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält 4 mg Montelukast (als Montelukast-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Montelukast Aristo enthält 1,2 mg Aspartam pro Kautablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Rosafarbene, gesprenkelte, oval bikonvexe Kautabletten mit einer Größe von etwa 10,9 mm Länge und 7,8 mm Breite, mit der Prägung „I" auf einer Seite und „112" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Montelukast Aristo 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-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Montelukast Aristo kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren 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).

Außerdem kann Montelukast Aristo bei Patienten 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 Anwendung

Dosierung
Dieses Arzneimittel ist dem Kind unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen. Die empfohlene Dosis für Kinder von 2 – 5 Jahren beträgt eine 4 mg Kautablette täglich am Abend. Montelukast Aristo 4 mg Kautabletten sollten entweder mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Allgemeine Hinweise
Die Wirkung von Montelukast Aristo auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast Aristo sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

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

Montelukast Aristo als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikoiden bei leichtem persistierenden Asthma
Montelukast wird nicht als Monotherapie bei Patienten mit mittelgradigem persistierenden Asthma empfohlen. Die Anwendung von Montelukast als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren mit leichtem persistierenden 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 persistierenden 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 zufriedenstellend 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 Aristo als Asthma-Prophylaxe bei 2- bis 5-jährigen Kindern mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion als überwiegender Komponente
Bei 2- bis 5-jährigen Patienten kann eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion 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 zufriedenstellendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.

Montelukast Aristo und andere Behandlungsformen bei Asthma
Montelukast Aristo kann zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie angewendet werden.

Inhalative Kortikosteroide
Die Behandlung mit Montelukast Aristo kann als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, wenn inhalative Kortikosteroide und die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β-Sympathomimetika keine ausreichende klinische Kontrolle erreichen. Von einem inhalativen Kortikosteroid soll nicht abrupt ersatzweise auf Montelukast Aristo umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren sind Montelukast Aristo 10 mg Filmtabletten erhältlich.

Kinder und Jugendliche
Geben Sie Montelukast Aristo 4 mg Kautabletten keinen Kindern, die unter 2 Jahren sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Montelukast Aristo 4 mg Kautabletten ist für Kinder unter 2 Jahren nicht nachgewiesen.

Montelukast Aristo 5 mg Kautabletten sind erhältlich für Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 14 Jahren.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind vor dem Schlucken zu kauen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen. Die Patienten sollten eine geeignete Notfallmedikation stets mit sich führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer β-Agonist angewendet werden. Falls der 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 unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatika, 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 kein kausaler Zusammenhang mit einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonismus hergestellt werden konnte, 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.

Patienten mit ASS-Intoleranz-Syndrom müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast Aristo die Einnahme von ASS und anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Nach der Einnahme von Montelukast wurden in allen Altersgruppen über neuropsychiatrische Ereignisse wie Verhaltensänderungen, Depression und Suizidneigung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome können schwerwiegend sein und anhalten, wenn die Behandlung nicht abgesetzt wird. Aus diesem Grund muss die Therapie mit Montelukast abgesetzt werden, wenn neuropsychiatrische Symptome während der Behandlung auftreten. Die Patienten und/oder deren Betreuungspersonen sollen angewiesen werden, auf neuropsychiatrische Ereignisse zu achten und bei Auftreten derartiger Verhaltensänderungen den Arzt zu informieren.

Nach der Einnahme von Montelukast wurden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern neuropsychiatrische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Ärzte sollen auf neuropsychiatrische Ereignisse achten. Patienten und/oder Pflegepersonal sollen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, wenn derartige Veränderungen auftreten. Die Fortführung einer Therapie mit Montelukast soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch verschreibende Personen erfolgen, wenn derartige Ereignisse auftreten.

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

Montelukast Aristo enthält Natrium
Montelukast Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kautablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die für Montelukast errechnete Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch Cytochrom P450 (CYP 3A4, 2C8 und 2C9) metabolisiert wird, ist – besonders bei Kindern – Vorsicht angebracht, 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 einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP 2C8 metabolisierte Arzneimittel) zeigten, dass Montelukast CYP 2C8 *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 und 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.

Vorhandene Daten zur Untersuchung schwerer Geburtsfehler aus publizierten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zur Anwendung von Montelukast bei schwangeren Frauen haben kein arzneimittelbezogenes Risiko nachgewiesen. Die vorhandenen Studien weisen methodische Einschränkungen auf, wie unter anderem kleine Fallzahlen, in einigen Fällen retrospektive Datenerhebung sowie inkonsistente Vergleichsgruppen.

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

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

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

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

Montelukast Aristo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

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

- 10 mg Filmtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit Asthma
- 10 mg Filmtabletten bei ca. 400 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit saisonaler allergischer Rhinitis und Asthma
- 5 mg Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Asthmapatienten zwischen 6 und 14 Jahren
- 4 mg Kautabletten bei 851 pädiatrischen Asthmapatienten zwischen 2 und 5 Jahren

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

- 4 mg Granulat und 4 mg Kautabletten bei 1.038 pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren

Folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Asthmapatienten unter Montelukast häufig (≥ 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

Organsystem	**Erwachsene und jugendliche Patienten ab 15 Jahren** (zwei 12-wöchige Studien, n = 795)	**Pädiatrische Patienten 6 – 14 Jahre** (eine 8-wöchige Studie, n = 201) (zwei 56-wöchige Studien, n = 615)	**Pädiatrische Patienten 2 – 5 Jahre** (eine 12-wöchige Studie, n = 461) (eine 48-wöchige Studie, n = 278)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen		Bauchschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Durst

12 Monate behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitsangabe*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege†	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitiertheit einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor§)	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Zwangssymptome, Dysphemie	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), pulmonale Eosinophilie	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
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Enuresis bei Kindern	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 (≥ 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).

† Diese Nebenwirkung wurde sehr häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten und auch sehr häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.

‡ Diese Nebenwirkung wurde häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten und auch häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.

§ Häufigkeitsangabe: Selten

4.9 Überdosierung

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.

Symptome einer Überdosierung

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

Maßnahmen bei einer Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptorantagonisten
ATC-Code: R03DC03

Wirkmechanismus

Asthma

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC4, LTD4, LTE_4) handelt es sich um wirksame, u. a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen asthmabegünstigenden 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 $CysLT_1$-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch LTD_4 hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Hierbei handelt es sich

um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von β-Agonisten additiven Effekt. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung sowohl der Früh- als auch Spätreaktion nach Allergenprovokation erzielt werden. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten 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

Asthma

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 exspiratorisches Volumen (FEV_1) am Morgen (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), morgendlicher Peak-Flow-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an β-Agonisten (−26,1 % vs. −4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Verbesserung der Asthmasymptomatik tagsüber und während der Nacht unter Montelukast signifikant günstiger als unter Placebo.

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV_1: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β-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 zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV_1: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an β-Agonisten: −28,28 % vs. −43,89 %).

Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und ca. 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV_1 von ca. 11 % und mehr.

Im Rahmen einer achtwöchigen klinischen Studie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV_1: 8,71 % vs. 4,16 % Veränderung zum Ausgangswert, des morgendlichen PEF: 27,9 l/min vs. 17,8 l/min Veränderung zum Ausgangswert) und eine Senkung des Bedarfs an β-Agonisten (−11,7 % vs. +8,2 % Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

In einer zwölfmonatigen Studie bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden 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-Unterlegenheit.

Sowohl Montelukast als auch Fluticason verbesserten über die 12-monatige Behandlung asthmaspezifische sekundäre Endpunkte:

- FEV_1 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 FEV_1-Erhöhung betrug −0,02 l (95 % KI: −0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in % des FEV_1-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 FEV_1-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 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 zwölfwöchigen, placebokontrollierten Studie an Kindern von 2 bis 5 Jahren konnte unter der einmal täglichen Gabe von 4 mg Montelukast eine Verbesserung der asthmaspezifischen 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, erschwerter Atmung und Einschränkung der Aktivität) als auch während der Nacht. Ebenso reduzierte Montelukast im Vergleich zu Placebo den Verbrauch an β-Agonisten bei Bedarf und von notfallmäßig verabreichten Kortikosteroiden bei einer Asthmaverschlechterung. Bei Patienten, die mit Montelukast behandelt wurden, wurden mehr Tage ohne Asthmabeschwerden verzeichnet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Ein Behandlungseffekt wurde bereits nach Einnahme der ersten Dosis erzielt.

In einer zwölfmonatigen, 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 placebokontrollierten 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.

In einer zwölfwöchigen Studie an Erwachsenen war eine signifikante Reduktion der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (exercise induced bronchoconstriction,

EIB) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV_1: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV_1 vor Belastung: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer unverändert bestehen. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV_1: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen von mindestens 95 % des FEV_1 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 (FEV_1: 8,55 % vs. – 1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Bedarfs an β-Agonisten: – 27,78 % vs. 2,09 % Veränderung zum Ausgangswert).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10 mg Filmtablette wird der mittlere Plasmaspitzenspiegel (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, Cmin im Mittel dagegen niedriger als bei Erwachsenen nach Einnahme einer 10 mg Filmtablette.

Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaeiweiß 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.

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

Elimination

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

Spezielle Charakteristika bei Patienten

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige Laborwertveränderungen von ALT (GPT), Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Diese waren ausnahmslos reversibel. Bei Tieren traten als Nebenwirkungen vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf.

Dies wurde bei Dosierungen, die über dem 17-Fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232-Fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis) auf.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose
Eisen(III)-oxid (E 172)
Mikrokristalline Cellulose
Aspartam (E 951)
Kirsch-Aroma
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.

Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 und 200 Kautabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 – 10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89312.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Juni 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin