



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MONTELAIR HEXAL Mini 4 mg Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Weißes bis weißgraues Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MONTELAIR HEXAL Mini ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit inhalativen Kortikosteroiden nicht ausreichend behandelt und durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen Beta-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

MONTELAIR HEXAL Mini 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 MONTELAIR HEXAL Mini bei Patienten ab 2 Jahre zur Vorbeugung von Asthma 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 Dosierung für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt 1 Beutelinhalt Granulat (entsprechend 4 mg Montelukast) 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 2-4 Wochen hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Behandlung mit Montelukast zu untersuchen. Bei unzureichendem Ansprechen ist die Therapie abubrechen. MONTELAIR HEXAL Mini wird bei Säuglingen unter 6 Monaten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

MONTELAIR HEXAL Mini kann entweder direkt in den Mund gegeben oder mit einem Löffel kalter oder auf Zimmertemperatur gebrachter weicher Nahrung (z. B. Apfelmus, Eiscreme, Karotten oder Reis) vermischt werden. Der Beutel sollte erst direkt vor dem Gebrauch geöffnet werden. Nach dem Öffnen des Beutels muss das gesamte Granulat sofort (innerhalb von 15 Minuten) aufgebraucht werden. Wenn das Granulat mit Nahrung vermischt wird, darf es nicht für einen späteren Gebrauch aufbewahrt werden. MONTELAIR HEXAL Mini ist nicht zum Verdünnen in Flüssigkeit geeignet, jedoch kann nach der Anwendung Flüssigkeit gegeben werden.

MONTELAIR HEXAL Mini kann unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von MONTELAIR HEXAL Mini auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach 1 Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit MONTELAIR HEXAL Mini sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen.

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

MONTELAIR HEXAL Mini als Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikoiden 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 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). Leichtes persistierendes Asthma ist definiert als das Auftreten von Asthmaproblemen mehr als 1-mal pro Woche, aber weniger als 1-mal pro Tag sowie nächtlichen Symptomen mehr als 2-mal pro Monat, aber weniger als 1-mal pro Woche, wobei die Lungenfunktion zwischen den Episoden normal ist. Lassen sich die Asthmaprobleme bis zur nächsten Kontrolluntersuchung (normalerweise innerhalb 1 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.

MONTELAIR HEXAL Mini als Asthma-Prophylaxe bei 2-5-jährigen Patienten mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion als überwiegender Komponente

Bei 2-5-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 2-4-wöchiger Behandlung zu bewerten. Bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche oder alternative Therapie zu erwägen.

MONTELAIR HEXAL Mini und andere Behandlungsformen bei Asthma

Wenn die Behandlung mit MONTELAIR HEXAL Mini als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, soll ein inhalatives Kortikosteroid nicht abrupt durch MONTELAIR HEXAL Mini ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre stehen 10 mg-Filmtabletten zur Verfügung.

Für Kinder im Alter von 6-14 Jahren stehen 5 mg-Kautabletten zur Verfügung.

Für Kinder im Alter von 2-5 Jahren stehen 4 mg-Kautabletten als alternative Darreichungsform zur Verfügung.

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

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

Die Patienten sind anzuweisen, oral verabreichtes 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.

Inhalative oder orale Kortikosteroide sollen nicht abrupt durch Montelukast ersetzt werden.

Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Anzeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom, auftreten, ein Krankheitsbild, das häufig mit systemischen Steroiden behandelt wird. Diese Fälle waren üblicherweise,

aber nicht immer mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoid-Therapie assoziiert. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Verbindung stehen können, kann weder ausgeschlossen noch nachgewiesen werden. Ärzte sollten bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, eine Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardiale Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

Patienten mit ASS-sensitivem Asthma müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von Acetylsalicylsäure und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Neuropsychiatrische Ereignisse, wie z. B. Verhaltensänderungen, Depressionen und Suizidalität, wurden während der Einnahme von Montelukast bei allen Altersgruppen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome können schwerwiegend sein und bleiben bestehen, wenn die Behandlung nicht abgebrochen wird. Daher sollte die Behandlung mit Montelukast abgebrochen werden, wenn während der Behandlung neuropsychiatrische Symptome auftreten. Patienten und/oder Pflegekräfte sind darüber zu informieren, auf neuropsychiatrische Ereignisse zu achten, und sie anzuweisen, den Arzt zu benachrichtigen, falls diese Verhaltensänderungen auftreten.

MONTELAIR HEXAL Mini enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit anderen 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 CYP3A4, 2C8 und 2C9 metabolisiert wird, ist - besonders bei Kindern - Vorsicht geboten, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4, 2C8 und 2C9 induzieren, wie z. B. 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 jedoch, 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 CYP2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP2C8 als auch 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 CYP2C8 erforderlich, aber der Arzt sollte sich der Möglichkeit vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen bewusst sein.

Basierend auf *In-vitro*-Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Trimethoprim) erwartet. Die gleichzeitige Gabe von Montelukast mit Itraconazol, einem potenten Inhibitor von CYP3A4, führte zu keinem signifikanten Anstieg in der systemischen Exposition von Montelukast.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien zeigten im Hinblick auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fetale Entwicklung keine schädlichen Wirkungen.

Begrenzte Daten aus den verfügbaren Datenbanken über Schwangerschaften legen keine Kausalbeziehung zwischen der Einnahme von Montelukast und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

MONTELAIR HEXAL Mini darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

Stillzeit

Studien an Ratten zeigten, dass Montelukast in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Montelukast in die menschliche Muttermilch übergeht.

MONTELAIR HEXAL Mini 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 Verkehrstüchtigkeit eines Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. 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 Jahre
- 10 mg-Filmtabletten bei ca. 400 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahre mit saisonaler allergischer Rhinitis und Asthma
- 5 mg-Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren
- 4 mg-Kautabletten bei 851 pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 5 Jahren
- 4 mg-Granulat bei 175 pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren

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

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

Die in Tabelle 1 aufgeführten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien von Patienten unter Montelukast häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und häufiger als unter Placebo berichtet.

Tabelle 1

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

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, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate lang 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.

Erfahrungen nach Markteinführung

Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde, sind in Tabelle 2 nach Systemorganklassen und spezifischen Nebenwirkungen geordnet. Die Häufigkeitsangaben wurden basierend auf relevanten klinischen Studien bewertet.

Tabelle 2

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 Alpträumen, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitation einschließlich aggressiven oder feindseligen Verhaltens, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor [†])	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tic	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität), Dysphemie, Zwangssymptome	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 Serumtransaminasen (ALT, AST)	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 Knochenkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfen	Gelegentlich
Nieren- und Harnwegserkrankungen	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 ($\geq 1/10$), 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.
† Häufigkeitsangabe: Selten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen klinischer Prüfungen bei chronischem Asthma wurde Montelukast erwachsenen Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien Patienten in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag ca. 1 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 bei einem Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Laborparameter 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

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung von Montelukast liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, Leukotrienrezeptorantagonisten
ATC-Code: R03DC03

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC_4 , LTD_4 , 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. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und eine 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 bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch inhaliertes LTD_4 hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 Stunden nachweisbar. Der bronchodilatierende Effekt, der durch einen Beta-Agonisten hervorgerufen wird, war additiv zu dem von Montelukast. Unter der Therapie mit Montelukast konnte eine Hemmung der Bronchokonstriktion

sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach Antigenprovokation 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 und pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 14 Jahren reduzierte Montelukast im Vergleich zu Placebo die eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut, während sich gleichzeitig klinisch die Kontrolle des Asthmas verbesserte.

In klinischen Studien an Erwachsenen konnten unter der 1-mal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung von FEV₁ am Morgen (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert) und morgendlichem 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) erzielt werden. 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 Kortikosteroiden verstärkt wird (Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason in % für FEV₁: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an Beta-Agonisten: -8,70 % vs. 2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg 2-mal 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 in % 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 ungefähr 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert.

Im Rahmen einer 8-wöchigen klinischen Studie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnten unter der 1-mal täglichen Gabe von 5 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁: 8,71 % vs. 4,16 % Veränderung zum Ausgangswert, morgendlicher 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.

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 Fluticason nicht unterlegen. Im Durchschnitt wurde der Prozentsatz der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation über die 12-monatige Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least Square] means) des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation statistisch signifikant (-2,8 %; 95 % KI: -4,7; -0,9), jedoch innerhalb der vordefinierten Grenze für eine klinische Nicht-Unterlegenheit.

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

- FEV₁ wurde unter Montelukast von 1,83 l auf 2,09 l und unter Fluticason von 1,85 l auf 2,14 l erhöht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der FEV₁-Erhöhung betrug -0,02 l (95 % KI: -0,06; 0,02). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert in % des FEV₁-Sollwertes betrug 0,6 % unter Montelukast und 2,7 % unter Fluticason. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte der Veränderung vom Ausgangswert in % des FEV₁-Sollwertes war signifikant: -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 1-mal 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 Natriumcromoglicat 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 Beta-Agonisten bei Bedarf und von notfallmäßig verabreichten Kortikosteroiden bei einer Asthmaverschlechterung. Bei Patienten, die mit Montelukast behandelt wurden, wurden mehr Tage ohne Asthmapeschwerden 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 2-5 Jahren mit leichtem Asthma und episodischen Exazerbationen senkte die 1-mal tägliche Gabe von 4 mg Montelukast signifikant ($p \leq 0,001$) die jährliche Anzahl der asthmatischen Exazerbationsepisoden (EE) im Vergleich zu Placebo (1,60 EE vs. 2,34 EE; EE definiert als ≥ 3 aufeinanderfolgende Tage mit Symptomen am Tag, die eine Anwendung von Beta-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 1-mal 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 diese definiert waren als der Einsatz medizinischer Ressourcen, wie ungeplantes Aufsuchen einer Arztpraxis, einer Notambulanz oder eines Krankenhauses bzw. eine Behandlung mit oral, intravenös oder intramuskulär verabreichten Kortikosteroiden.

Die Wirksamkeit von Montelukast bei Kindern zwischen 6 Monaten und 2 Jahren wird durch Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von Asthmapatienten ab 2 Jahre gestützt und beruht auf ähnlichen pharmakokinetischen 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 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 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 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 Wirkung konnte in beiden Studien jeweils zum Ende des 1-mal täglichen Dosierungsintervalls gezeigt werden.

Bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmapatienten, die zusätzlich mit inhalativen und/oder oralen Kortikosteroiden behandelt wurden, konnte unter der Therapie mit Montelukast eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle im Vergleich zu Placebo erreicht werden (FEV_1 : 8,55 % 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 Plasmaspitzen Spiegel (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 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 2-5 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 4 mg-Granulat 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-Filmtablette. Die gleichzeitige Aufnahme von Apfelmus oder einer Standardmahlzeit mit hohem Fettgehalt mit dem Granulat hatte keine klinisch bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Montelukast, gemessen an der AUC (1.225,7 vs. 1.223,1 ng*h/ml mit bzw. ohne Apfelmus und 1.191,8 vs. 1.148,5 ng*h/ml mit bzw. ohne Standardmahlzeit mit hohem Fettgehalt).

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 weisen 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 CYP3A4 und 2C9 einen geringfügigen Beitrag zur Metabolisierung leisten, obwohl gezeigt wurde, dass Itraconazol, ein Inhibitor von CYP3A4, bei gesunden Testpersonen, die 10 mg Montelukast täglich erhielten, keine pharmakokinetischen Variablen von Montelukast veränderte. Nach Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in vitro* erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 oder 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Plasmaclearance 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 5 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.

Spezielle Patientengruppen

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Es wurden keine Studien an Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt. Da Montelukast und seine Metaboliten biliär ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) liegen 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 bei der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige vorübergehende Laborwertveränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyceriden im Serum beobachtet. Bei Tieren traten als Zeichen der toxischen Wirkung

vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts auf. Dies trat bei Dosierungen auf, die über dem 17-Fachen der bei klinischer Dosis beobachteten systemischen Exposition lagen. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232-Fachen der systemischen Exposition der therapeutischen Dosis) auf. Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die diejenige einer therapeutischen Dosis um mehr als das 24-Fache übertraf. Bei den Jungtieren wurde in der Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei weiblichen Ratten eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt. Dabei betrug die Dosis 200 mg/kg/Tag (das > 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 für einen erwachsenen Patienten).

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hyprolöse
- Mannitol (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 und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Granulat ist in PET/Alu/PE-Beuteln und in einem Karton verpackt.

Packungsgrößen:

10, 20, 28, 50 und 100 Beutel

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 entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

75936.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

02. April 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

12. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig