



**Datum:** 30.08.2013  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-130829-27248-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## Betreff: Montelukast– hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: FI/H/PSUR/0015/002) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller generischen Montelukast - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

### Fachinformation

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

*<Nur für Orales Granulat:*

Dieses Arzneimittel ist dem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen. Die Dosierung für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren ist ein Beutel mit 4 mg Granulat täglich am Abend. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren mit persistierendem Asthma sind begrenzt. Die Patienten sind nach 2 bis 4 Wochen hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Behandlung mit Montelukast zu untersuchen. Bei fehlendem Ansprechen ist die Therapie abzubrechen. Montelukast 4 mg Granulat wird für Kinder unter 6 Monaten nicht empfohlen.>

*<Nur für 4mg Kautabletten*

Für Kinder, die Probleme haben, eine Kautablette einzunehmen, steht ein Granulat zu Verfügung (siehe Fachinformation zu Montelukast 4 mg-Granulat)\*.

Montelukast 4 mg Kautabletten werden bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.>





*<Nur für Orales Granulat:*

*Anwendung von Montelukast Granulat:*

Das Montelukast Granulat kann entweder direkt in den Mund gegeben oder mit einem Löffel kalter oder auf Zimmertemperatur gebrachter weicher Nahrung (z.B. Apfelsmus, Eiscreme, Karotten und Reis) vermischt werden. Der Beutel sollte erst direkt vor dem Gebrauch geöffnet werden. Nach dem Öffnen des Beutels muss die gesamte Dosis Montelukast Granulat sofort (innerhalb von 15 Minuten) verabreicht werden. Wird das Montelukast Granulat mit Nahrung vermischt, darf es nicht für einen späteren Gebrauch aufbewahrt werden. Montelukast 4 mg Granulat ist nicht zum Verdünnen in Flüssigkeit geeignet. Jedoch kann nach der Einnahme Flüssigkeit gegeben werden.

Montelukast Granulat kann unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme angewendet werden.>

*<Nur für 10mg Filmtabletten*

Montelukast darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die denselben Wirkstoff (Montelukast) enthalten.>

*<Bitte übernehmen Sie nur die für Ihre Darreichungsformen relevanten Informationen:*

*Allgemeine Hinweise*

Die 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.

Bei Patienten mit 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 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). Bei leichtem persistierendem Asthma treten Asthmasymptome öfter als einmal pro Woche, aber weniger als einmal pro Tag auf, mehr als zweimal pro Monat, aber weniger als einmal pro Woche kommt es zu Beschwerden in der Nacht, wobei die Lungenfunktion zwischen den Episoden normal ist. Lassen sich die Asthmabeschwerden bis zur nächsten Kontrolluntersuchung (normalerweise innerhalb eines Monats) nicht zufrieden stellend beherrschen, sollte die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder anderen entzündungshemmenden Therapie auf Basis des für die Asthmatherapie empfohlenen Stufenschemas geprüft werden. Die Wirksamkeit der Asthmabehandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

*Montelukast als Asthma-Prophylaxe bei 2 bis 5jährigen Kindern mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion als überwiegender Komponente:*

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

#### *Montelukast und andere Therapien bei Asthma*

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

Die 10-mg-Filmtabletten sind für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren vorgesehen.

Die 5-mg-Kautabletten sind für Kinder im Alter von 6-14 Jahren vorgesehen.

Die 4 mg Kautabletten sind als Darreichungsform für Kinder im Alter von 2-5 Jahren vorgesehen

### **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**

#### *< Nur für orales Granulat:*

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

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  $\beta$ -Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, muss er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Montelukast darf nicht abrupt als Ersatz für inhalative oder orale Kortikosteroide eingesetzt 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. Die Möglichkeit, dass Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms in Verbindung stehen können, kann weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Ärzte müssen 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, müssen erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

#### *< nur für Filmtabletten:*

Auch während der Behandlung mit Montelukast müssen Patienten mit analgetikabedingtem Asthma die Einnahme von Acetylsalicylsäure und anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.>

< nur für Kautabletten:

<Produkt> enthält Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine <x>-mg-Kautablette eine <y> mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält.>

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die für Montelukast errechnete Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital um ca. 40 % vermindert. Da Montelukast durch Cytochrom P450 (CYP3A4, 2C8 und 2C9) metabolisiert wird, ist - besonders bei Kindern - Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4, 2C8 und 2C9 induzieren. Dazu gehören Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein potenter CYP2C8-Inhibitor ist. Daten einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Rosiglitazon (ein repräsentatives Testsubstrat für vorwiegend über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel) zeigten, dass Montelukast CYP2C8 *in vivo* nicht hemmt. Daher wird nicht erwartet, dass Montelukast deutlich den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt, die über dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid).

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP 2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP 2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition mit 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, der Arzt sollte sich jedoch bewusst sein, dass es möglicherweise zu einem gesteigerten Auftreten von Nebenwirkungen kommen kann.

Basierend auf *in vitro* Daten werden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit weniger potenten Inhibitoren von CYP 2C8 (wie 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 mit Montelukast.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Anwendung während der Schwangerschaft*

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

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

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

##### *Anwendung während der Stillzeit*

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

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

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beeinträchtigt. Allerdings wurde über Benommenheit oder Schwindel berichtet. (siehe Abschnitt 4.8)

#### **4.8 Nebenwirkungen**

*<Bitte übernehmen Sie nur die für Ihre Darreichungsformen relevanten Informationen:>*

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
- 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
- 4mg Granulat in 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 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 Therapie mit Montelukast häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) und häufiger als unter Placebo berichtet:



Systemorgan- klasse	Erwachsene und Jugendliche 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)	Pädiatrische Patienten 6 Monate – 2 Jahre (eine 6-wöchige Studie, n=175)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen		Hyperkinesie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Bauchschmerzen		Bauchschmerzen	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes				Ekzematöse Dermatitis, Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort			Durst	

In den Verlängerungsphasen klinischer Studien mit einer reduzierten Patientenzahl (Dauer bis zu 2 Jahren für Erwachsene und bis zu 12 Monaten für pädiatrische Patienten zwischen 6 und 14 Jahren) kam es zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

Insgesamt wurden 502 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate lang, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der verlängerten 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 der nachfolgenden Tabelle entsprechend der Systemorganklasse und ihrer spezifischen Bezeichnung gelistet. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Erfahrungen aus relevanten klinischen Studien.

Systemorganklasse	Bezeichnung der Nebenwirkung	Häufigkeitsangabe*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege <sup>†</sup>	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Angstgefühle, Agitation einschließlich aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Tremor <sup>§</sup> )	Gelegentlich
	Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen	Selten
	Halluzinationen, Orientierungsstörung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität)	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenbluten	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe <sup>†</sup> , Übelkeit <sup>†</sup> , Erbrechen <sup>†</sup>	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT])	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatische, hepatozelluläre und gemischte Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag <sup>†</sup>	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber <sup>†</sup>	Häufig
	Schwäche/Fatigue, Unwohlsein, Ödeme	Gelegentlich
<p>*Häufigkeitsangabe: Für jede Nebenwirkung definiert durch die in Datenbanken zu klinischen Studien berichtete Häufigkeit: Sehr häufig (<math>\geq 1/10</math>), Häufig (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Selten (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p>† Diese Nebenwirkung wurde sehr häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten und auch sehr häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.</p> <p>‡ Diese Nebenwirkung wurde häufig bei Patienten berichtet, die Montelukast erhielten und auch häufig bei Patienten, die Placebo in klinischen Studien erhielten.</p> <p>§ Häufigkeitsangabe: Selten &gt;</p>		

#### 4.9 Überdosierung

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Im Rahmen klinischer Prüfungen bei persistierendem Asthma wurde Montelukast erwachsenen Patienten in Dosierungen von bis zu 200 mg/Tag über 22 Wochen bzw. in Kurzzeitstudien Patienten in Dosierungen von bis zu 900 mg/Tag ca. eine Woche lang verabreicht. Klinisch relevante Nebenwirkungen waren dabei nicht zu verzeichnen.

Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, und pädiatrischen Patienten. In den meisten







Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

Es ist nicht bekannt, ob Montelukast peritoneal- oder hämodialysierbar ist.

\* nur anführen wenn zutreffend.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.