

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Austria	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Belgien	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Bulgarien	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Bulgarien	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Zypern	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Zypern	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Tschechische Republik	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair 4mg	4mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, The Netherlands	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Deutschland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germany	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Deutschland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germany	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Greece	Singulair	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Greece	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Ungarn	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Hungary	Singulair	4mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, United Kingdom	Singulair Paediatric	4mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU United Kingdom	Singulair Paediatric	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Italien	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italy	MONTEGEN o	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	SINGULAIR	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Italien	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italy	MONTEGEN	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	
Lettland	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Lettland	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Litauen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithuania	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Litauen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithuania	SINGULAIR	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussels Belgium	SINGULAIR	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, The Netherlands	Singulair Kleuter	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Norwegen	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Norwegen	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłódna 51 00-867 Warszawa Poland	SINGULAIR 4	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Rumänien	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Rumänien	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabil	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zrnc	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Slowakische Republik	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Spanien	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Spain	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Spanien	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Spain	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulat	Zum Einnehmen	
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Kautabletten	Zum Einnehmen	4 mg

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON SINGULAIR UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Das vorliegende Verfahren diene der Harmonisierung der Produktinformationen für Singulair 4 mg Kautabletten und 4 mg orales Granulat mit den bereits im Rahmen von Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Finnland als Referenzmitgliedstaat zugelassenen Indikationen für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren und von 6 Monaten bis 2 Jahren. Gleichzeitig wurde in diesem Verfahren das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aktualisierte Modul 3 auf CTD-Format aktualisiert.

Der Wirkstoff in Singulair-Produkten ist Montelukast-Natrium. Dabei handelt es sich um einen Antagonisten des Leukotrien-1-Rezeptors. Montelukast-Natrium wurde als Zusatzbehandlung (als Begleitbehandlung mit inhalierbaren Steroiden) und zur Prävention einer durch körperliche Belastung induzierten Bronchokonstriktion angewendet.

Formulierungen für die pädiatrische Anwendung, d. h. Kautabletten zu 4 mg und 4 mg Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung, sind seit 2000 bzw. 2002 erhältlich. Seit 2002 umfassen die MRP-Indikationen auch die Monotherapie mit pädiatrischen Formulierungen zu 4 mg bei der Behandlung von leichtem Asthma in Ausnahmefällen, d. h., wenn keine inhalierbaren Kortikosteroide angewendet werden können.

Singulair 4 mg Kautabletten sind in allen derzeitigen EU-Mitgliedstaaten (und in IS und NO) außer in FR erhältlich, seit 2000 im Rahmen eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung die Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde. Singulair 4 mg Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung wurde im Rahmen des MRP in 2002 von 16 Mitgliedstaaten zugelassen (nicht von AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK). Auch von IS und NO wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt.

Qualität

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte für Singulair 4 mg Granulat und 4 mg Kautabletten harmonisierte Module 3 in CTD-Format vor. Darüber hinaus reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Vorschlag für harmonisierte chemisch-pharmazeutische Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage ein.

Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wählte die Abschnitte aus, die gravierende Abweichungen aufwiesen und welche im Rahmen des Verfahrens harmonisiert werden sollten. Alle übrigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels werden wie in dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung bewilligt harmonisiert.

Die folgenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollten harmonisiert werden: 4.1 Anwendungsgebiete, 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, 4.3 Gegenanzeigen, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 4.8. Nebenwirkungen und 6.5 Dauer der Haltbarkeit.

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel entsprachen denen im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung in den „alten“ Mitgliedstaaten und in CY und IS Zugelassenen. Die in diesen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel angegebenen Indikationen sind am restriktivsten unter den in den EU-Mitgliedstaaten zugelassenen Indikationen und sind in der überwiegenden Zahl der Länder zugelassen.

Überdies wurde das letzte Änderungsverfahren am 10. September 2007 abgeschlossen, und die damals zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel entsprechen den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in diesem Verfahren vorgebrachten Vorschlägen.

Klinische Wirksamkeit: Anwendung als Ergänzungstherapie

Singulair ist für die Behandlung von Asthma als Zusatztherapie bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit leichtem mit mittelschwerem persistierendem Asthma indiziert, die mit inhalierbaren Kortikosteroiden nicht ausreichend behandelt werden können und bei denen kurzwirksame β -Agonisten bei Anwendung je nach Bedarf keine ausreichende Kontrolle des Asthmas bewirken.

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Belegdaten für diese Indikation von 4 mg OG bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren auf der Grundlage pharmakinetischer Daten aus PN 136/138, Belegdaten für die Sicherheit aus PN 176 und die Extrapolation der Wirksamkeit bei dieser Altersgruppe ausgehend von der bei älteren Kindern (2-5 Jahre alt, 6-14 Jahre alt) nach der ICH-Leitlinie E11 vor. Weitere vorgelegte Wirksamkeitsberichte aus zwei klinischen Studien (P176 und P072-02; doppelblinde randomisierte placebokontrollierte Parallelgruppenstudie) bezogen sich auf die Formulierungen als Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung und als Kautablette zu je 4 mg. Montelukast bewirkte gegenüber dem Placebopräparat eine Verbesserung der Asthmaparameter. Die Auswirkung von Montelukast auf das Asthma war moderat, aber über das Spektrum der Prüfparameter hinweg einheitlich und entsprach den Ergebnissen, die in Erprobungen bei Erwachsenen und älteren Kindern gewonnen wurden.

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwies überdies auf einen ursprünglichen Antrag für die Filmtablette zu 10 mg und die Kautablette zu 5 mg, welcher die Ergebnisse zweier placebokontrollierter klinischer Studien bei mehr als 1600 erwachsenen Patienten mit leichtem bis mittelstarkem Asthma enthielt. Darin erwies sich Montelukast (10 mg einmal täglich vor dem Schlafengehen) als wirksam bei der Verbesserung der respiratorischen Funktionen, Linderung der Asthmasymptome und Verringerung der Anwendung von Beta-Agonisten und verbesserte außerdem die Lebensqualität im Vergleich zum Placebopräparat. In drei aktiv kontrollierten Studien bei fast 1000 erwachsenen Patienten mit leichtem bis mittelstarkem Asthma erwies sich die Wirkung von Montelukast (10 mg einmal täglich) der des Placebos überlegen, erreichte aber nicht die Wirkung, die mit inhaliertem Beclometasondipropionat (400 μ g/Tag) erhalten wurde.

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwies außerdem auf einen ursprünglichen Antrag für die Kautablette zu 5 mg mit Ergebnissen einer Studie bei 336 Pädiatriepatienten (Alter 6 bis 14 Jahre). Montelukast (5 mg einmal täglich) hatte darin eine stärkere Asthma bekämpfende Wirkung als das Placebopräparat. Allerdings wurden keine Daten aus Studien vorgelegt, in denen Montelukast mit aktiven Behandlungen bei Pädiatriepatienten verglichen wurde.

Da die Wirksamkeitsdaten über Kinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren als nicht sehr solide betrachtet werden, forderte der CHMP den Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, die Anleitungen in Abschnitt 4.2 bezüglich der Überwachung und Einschätzung des Behandlungseffektes ausführlicher zu beschreiben. Schließlich wurde die folgende Überarbeitung von Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale von Singulair 4 mg Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung angenommen:

Es liegen nur begrenzte Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren mit persistierendem Asthma vor. Die Patienten sind nach 2 bis 4 Wochen hinsichtlich ihres Ansprechens auf Montelukast zu untersuchen. Die Behandlung ist abzusetzen, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht.

Entsprechend wurde Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale von Singulair 4 mg Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung überarbeitet und enthält nun folgenden Wortlaut:

Die Diagnose von persistierendem Asthma bei sehr jungen Kindern (6 Monate bis 2 Jahre) ist von einem Kinderarzt oder Lungenfacharzt vorzunehmen.

Nach sorgfältiger Abwägung entschied der CHMP, dass die klinischen Belegdaten für die Ergänzungstherapie bei sehr kleinen Kindern für eine Zulassung ausreichend sind, wobei berücksichtigt wurde, dass diese Formulierung in etwa 52 Ländern, einschließlich 17 der 27 Mitgliedsländern der Europäischen Union (EU) (erste Zulassung in 2002) sowie in Island und Norwegen für die Anwendung bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren zugelassen war. In einer Trendabstimmung nach den mündlichen Erläuterungen des Antragstellers/Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der CHMP mehrheitlich (26+2 befürwortende, 3 ablehnende Stimmen) für eine Annahme der Indikation, wie sie vom Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragt wurde, einschließlich der Behandlung sehr junger Patienten (6 Monate bis 2 Jahre alt) mit bestätigter Diagnose eines persistierenden Asthmas.

Der CHMP stimmte daher der folgenden vorgeschlagenen Indikation für Kautabletten zu 4 mg zu:

„SINGULAIR® ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die unter einem leichten bis mittelschweren persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalierbaren Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.“

Der CHMP stimmte daher der folgenden vorgeschlagenen Indikation für Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung zu 4 mg zu:

„SINGULAIR® ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren, die unter einem leichten bis mittelschweren persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalierbaren Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.“

Klinische Wirksamkeit: Monotherapie von Asthma

Singulair kann auch als Alternativbehandlung anstelle niedrig dosierter inhalierbarer Kortikosteroide bei Patienten (4 mg orales Granulat, 4 mg Kautablette: bei 2- bis 5-Jährigen) mit leichtem persistierendem Asthma angewendet werden, die keine schweren Asthmaanfälle in der jüngsten Krankengeschichte aufweisen, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden mussten, und bei denen erwiesenermaßen keine Behandlung mit inhalierbaren Kortikosteroiden möglich ist.

Es wurden zwei Langzeitstudien als Beleg für die Monotherapieindikation vorgelegt. Bei beiden handelte es sich um doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudien. Studie P910 (Behandlungsdauer 52 Wochen) wurde bei 6 bis 14 Jahre alten pädiatrischen Patienten, Studie P907 bei 2- bis 6-Jährigen durchgeführt. Die Ergebnisse von P901 ergaben, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung von leichtem persistierendem Asthma mit Montelukast wie auch mit inhalierbarem Fluticason günstig ist. Die Behandlungswirkung von Montelukast ist schwächer als die von Fluticason, aber der Unterschied ist zu geringfügig, um klinisch bedeutsam zu sein, und lässt sich überdies durch die bessere Einhaltung der Behandlungsvorgaben ausgleichen, da Montelukast nur einmal täglich oral angewendet wird, während Fluticason zweimal täglich inhaliert werden muss. Ein weiterer Vorteil von Montelukast ist die Nichtbeeinflussung der Wachstumsrate. Die Ergebnisse von P907 zeigten eine dem Scheinpräparat überlegene Wirkung.

In Anbetracht der fehlenden Wirksamkeitsdaten für diese Indikation bei Patienten unter 2 Jahren beriet sich der CHMP mit dem Pädiatrieausschuss hinsichtlich der Extrapolation von Daten aus Studien bei älteren pädiatrischen Patienten zur Beurteilung der Sicherheit/Wirksamkeit von Montelukast bei sehr jungen Pädiatriepatienten.

Der PDCO gelangte ausgehend von seiner Entscheidung über das Pädiatriehandbuch GINA 2006 und den Beiträgen von Experten zu dem Schluss, dass pharmakokinetische Daten über Asthma-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren wegen eines Mangels an klinischen Daten über Asthma-Patienten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren nicht auf jüngere Patienten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren, die dieselben Symptome aufweisen, extrapoliert werden können. Die bei der jüngeren Altersgruppe beobachtete Pfeifatmung könnte eine Reihe von Ursachen haben (viralen Infekt, RSV-Bronchiolitis oder Frühsymptome klassischen Asthmas). Der PDCO verwies daher auf die Notwendigkeit zur Durchführung von Studien, um die Patientenpopulation, die Montelukast-Natrium für die Behandlung von leichtem persistierendem Asthma erhalten sollte, präzise zu definieren.

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen möchte die Indikation von Montelukast als Monotherapie bei leichtem bis mittelschwerem persistierendem Asthma allerdings lediglich für Kinder im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren beibehalten. Der CHMP befürwortete daher die folgende vorgeschlagene Indikation für 4 mg Kautabletten und 4 mg Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung:

„Singulair kann auch als Alternativbehandlung anstelle niedrig dosierter inhalierbarer Kortikosteroide bei 2 bis 5 Jahre alten Patienten mit leichtem persistierendem Asthma angewendet werden, die keine schweren Asthmaanfälle in der jüngsten Krankengeschichte aufweisen, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden mussten, und bei denen erwiesenermaßen keine Behandlung mit inhalierbaren Kortikosteroiden möglich ist.“

Klinische Wirksamkeit: Durch körperliche Belastung ausgelöstes Asthma

Singulair ist außerdem indiziert für die Prophylaxe von Asthma, bei dem die maßgebliche Komponente eine durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion ist.

In doppelblinden randomisierten Studien wurde außerdem gezeigt, dass der anti-asthmatische Effekt von Montelukast auch bei durch körperliche Belastung ausgelöstem Asthma bei Erwachsenen vorhanden ist. Der Effekt war über einen 12-wöchigen Therapiezeitraum zu beobachten und war unabhängig vom Geschlecht und der ethnischen Zugehörigkeit der Patienten. In einer kleinen Studie bei 27 pädiatrischen Patienten wurde überdies festgestellt, dass Montelukast pädiatrische Patienten vor einer durch körperliche Belastung ausgelösten Bronchokonstriktion schützen kann. Diese Daten bilden den überwiegenden Teil der Basis für diese Indikation bei jüngeren pädiatrischen Patienten, wobei auch die Pharmakokinetik von Montelukast (schnelle Absorption) und die Daten bei Erwachsenen, die das schnelle Einsetzen der Wirkung belegen, berücksichtigt sind.

Da die Einschränkung der Aktivität infolge des Asthmas bei sehr jungen Kindern (im Alter unter 2 Jahren) schwer abzuschätzen ist, überarbeitete der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Indikation, so dass sie sich nun nur auf Kinder ab 2 Jahren bezieht. Die endgültige überarbeitete Indikation für 4 mg Kautabletten und 4 mg Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung lautet daher nun:

„Singulair ist außerdem indiziert für die Prophylaxe von Asthma bei Patienten ab 2 Jahren, bei dem die maßgebliche Komponente eine durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion ist.“

Darüber hinaus sollte der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Wunsch des CHMP die Anleitungen in Abschnitt 4.2 bezüglich der Überwachung und Einschätzung des Behandlungseffektes ausführlicher beschreiben. Daher wurde der folgende Wortlaut für Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale von Singulair 4 mg Kautablette und 4 mg Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung angenommen:

SINGULAIR ist indiziert als Asthmaprophylaxe bei 2 bis 5 Jahre alten Patienten, bei denen die maßgebliche Komponente eine durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion ist.

Bei 2 bis 5 Jahre alten Patienten kann sich persistierendes Asthma, das eine Behandlung mit inhalierbaren Kortikosteroiden erfordert, maßgeblich in Form einer durch körperliche Belastung ausgelösten Bronchokonstriktion äußern. Die Patienten sind nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung mit Montelukast zu überprüfen. Falls kein zufrieden stellendes Ansprechen erreicht wird, ist eine Zusatz- oder Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen.”

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung, der Packungsbeilage und von Modul 3.
- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel, der Etikettierung, der Packungsbeilage und von Modul 3 wurden auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Singulair 4 mg Granulat (ehemals als orales Granulat bezeichnet) für Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren hinsichtlich der folgenden Indikationen zu harmonisieren sei:
 - SINGULAIR ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren, die unter einem leichten bis mittelschweren persistierendem Asthma leiden, das mit einem inhalierbaren Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.
 - SINGULAIR kann auch als Alternativbehandlung anstelle niedrig dosierter inhalierbarer Kortikosteroide bei 2 bis 5 Jahre alten Patienten mit leichtem persistierendem Asthma angewendet werden, die keine schweren Asthmaanfälle in der jüngsten Krankengeschichte aufweisen, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden mussten, und bei denen erwiesenermaßen keine Behandlung mit inhalierbaren Kortikosteroiden möglich ist (siehe Abschnitt 4.2).
 - SINGULAIR ist indiziert als Asthmaprophylaxe bei 2 bis 5 Jahre alten Patienten, bei denen die maßgebliche Komponente eine durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion ist.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Singulair 4 mg Kautabletten für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren hinsichtlich der folgenden Indikationen zu harmonisieren sei:
 - SINGULAIR ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die unter einem leichten bis mittelschweren persistierendem Asthma leiden, das mit einem inhalierbaren Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann
 - SINGULAIR kann auch als Alternativbehandlung anstelle niedrig dosierter inhalierbarer Kortikosteroide bei 2 bis 5 Jahre alten Patienten mit leichtem persistierendem Asthma angewendet werden, die keine schweren Asthmaanfälle in der jüngsten Krankengeschichte aufweisen, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden mussten, und bei denen

erwiesenermaßen keine Behandlung mit inhalierbaren Kortikosteroiden möglich ist (siehe Abschnitt 4.2).

- SINGULAIR ist ferner indiziert als Asthmaprophylaxe ab einem Alter von 2 Jahren, wenn die maßgebliche Komponente des Asthmas eine durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion ist.

hat der CHMP die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, für Singulair und damit verbundene Bezeichnungen empfohlen (siehe Anhang I).

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SINGULAIR 4 mg Granulat

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat.

Weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

SINGULAIR 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 SINGULAIR bei Kindern ab 2 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist dem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen.

Die Dosierung für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt ein Beutelinhalt 4 mg Granulat täglich am Abend. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich. Daten zur Wirksamkeit aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren mit persistierendem Asthma sind begrenzt. Die Patienten sind nach 2 bis 4 Wochen hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Behandlung mit Montelukast zu untersuchen.

SINGULAIR 4 mg Granulat wird bei Säuglingen unter 6 Monaten nicht empfohlen.

Die Anwendung von SINGULAIR Granulat

Das SINGULAIR[®] Granulat kann entweder direkt in den Mund gegeben werden 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 muss die gesamte Dosis SINGULAIR° Granulat sofort (innerhalb von 15 Minuten) aufgebraucht werden. Wenn das SINGULAIR° Granulat mit Nahrung vermischt wird, darf es nicht weiter für den späteren Gebrauch aufbewahrt werden. SINGULAIR° Granulat ist nicht zum Verdünnen in Flüssigkeit geeignet; jedoch kann nach der Anwendung Flüssigkeit gegeben werden. SINGULAIR° Granulat kann unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von SINGULAIR° auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit SINGULAIR° 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.

SINGULAIR° 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.

SINGULAIR 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.

SINGULAIR° und andere Behandlungsformen bei Asthma

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

Die 10-mg-Filmdoublets 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 alternative Darreichungsform für Kinder im Alter von 2-5 Jahren vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel.

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 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 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 Antiasthmatica, 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 im Regelfall, aber nicht immer, 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 sollten bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten, die diese Symptome entwickeln, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Montelukast kann zusammen mit routinemäßig zur Prophylaxe und Dauerbehandlung von Asthma eingesetzten Therapien 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) metabolisiert wird, ist - besonders bei Kindern - Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4 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).

4.6 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 SINGULAIR[®] und Missbildungen (z. B.

Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

SINGULAIR® 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.

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

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beeinträchtigt. Allerdings wurde sehr selten von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

4.8. Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien wie folgt untersucht:

- 10-mg-Filtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit 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
- 4-mg-Granulat bei 175 pädiatrischen Asthmapatienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren

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

Organsystem	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 bis 2 Jahre (eine 6-wöchige Studie, n=175)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen		Hyperaktivität
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen		Bauchschmerzen	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Ekzematöse Dermatitis, Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Durst	

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

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

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

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: *erhöhte Blutungsneigung*

Erkrankungen des Immunsystems: *Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und eosinophile Leberinfiltrate*

Psychiatrische Erkrankungen: *verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressiven Verhaltens, und Tremor), Depression, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität) in sehr seltenen Fällen*

Erkrankungen des Nervensystems: *Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle*

Herzerkrankungen: *Palpitationen*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: *Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen*

Leber- und Gallenerkrankungen: *Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT]), cholestatische Hepatitis*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: *Angioödem, Bluterguss, Urtikaria, Juckreiz, Exanthem, Erythema nodosum*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: *Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: *Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme*

Sehr selten wurde bei Asthmatikern während der Behandlung mit Montelukast über das Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

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

Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonist

ATC-Code: R03D C03

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. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT₁-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte 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 Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie war unter der Behandlung mit Montelukast eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) nachzuweisen. Bei erwachsenen Patienten und bei pädiatrischen

Patienten zwischen 2 und 14 Jahren war bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut nachzuweisen.

In klinischen Prüfungen an Erwachsenen konnte unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung folgender Parameter erzielt werden: forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁) am Morgen (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), morgendlicher Peak-Flow-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an 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 FEV₁: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β -Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 μ g zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein 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 FEV₁: 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 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV₁ 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 (FEV₁: 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 persistierendem Asthma wurde die Wirksamkeit von Montelukast mit inhalativem Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen. Hinsichtlich der Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation, des primären Endpunkts, war Montelukast dem Fluticason nicht unterlegen. Im Durchschnitt wurde der Prozentsatz der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation über die 12-monatige Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least Square] means) des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation statistisch signifikant (-2,8 %; 95 % KI: -4,7; -0,9), jedoch innerhalb der vordefinierten Grenze für eine klinische Nicht-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 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 2-5 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 Asthmapeschwerden 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).

Die Wirksamkeit von Montelukast bei Kindern zwischen 6 Monaten und 2 Jahren wird durch Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von Asthmapatienten ab 2 Jahren gestützt und beruht auf ähnlichen pharmakokinetischen Daten. Man geht dabei davon aus, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und die Wirkung des Arzneimittels bei diesen Populationen ähnlich sind.

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 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 bzw. Verträglichkeit dienten, wurde die 10-mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Für die 5-mg-Kautablette wird $C_{\max}$ bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 73 % und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63 %.

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

Die Darreichungsform des 4-mg-Granulats ist bei Erwachsenen nach Einnahme im nüchternen Zustand bioäquivalent zu der 4-mg-Kautablette. Bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren wird $C_{\max}$ innerhalb von 2 Stunden nach Gabe des 4-mg-Granulats erreicht. $C_{\max}$ ist etwa doppelt so hoch wie bei Erwachsenen nach der Einnahme einer 10-mg-Tablette. Die gleichzeitige Aufnahme von Apfelmus oder einer Standardmahlzeit mit hohem Fettgehalt hatte keine klinisch bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Montelukast, gemessen an der AUC (1.225,7 vs. 1.223,1 ng•Std/ml mit bzw. ohne Apfelmus und 1.191,8 vs. 1.148,5 ng•Std/ml mit bzw. ohne Standardmahlzeit mit hohem Fettgehalt).

Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaprotein gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady State durchschnittlich 8-11 l. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast wiesen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Darüber hinaus waren die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Gabe in allen anderen Geweben minimal.

Metabolismus

Montelukast wird in großem Umfang verstoffwechselt. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen im Steady State die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast unterhalb der Nachweisgrenze. Dies trifft sowohl für Erwachsene als auch für Kinder zu.

In-vitro-Untersuchungen an Mikrosomen der menschlichen Leber weisen auf eine Beteiligung von Cytochrom P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast hin. Nach weiteren Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in vitro* erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

Elimination

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

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 60fach 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 17fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232fachen 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 24fache 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 (> 69fache 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 24fachen der einer 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 25.000fachen 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. > 200fach 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
Hyprolose (E 463)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Beuteln aus einer Polyethylen/Aluminium/Polyester-Folie.
Packungen mit 7, 20, 28 und 30 Beuteln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

<[ist national auszufüllen]>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<[ist national auszufüllen]>

10. STAND DER INFORMATION

{MM/YYYY}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SINGULAIR 4 mg Kautabletten

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast.
Sonstiger Bestandteil: Aspartam (E 951) 1,2 mg pro Kautablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Rosa, oval bikonvex, auf der einen Seite ist SINGULAIR[®] eingepreßt und auf der anderen MSD 711.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SINGULAIR 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.

SINGULAIR 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 in der Lage sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Außerdem kann SINGULAIR bei Kindern ab 2 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist dem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen. Für Kinder, die Probleme haben, eine Kautablette einzunehmen, steht ein Granulat zu Verfügung (siehe Fachinformation zu SINGULAIR 4 mg-Granulat). Die Dosierung für Kinder von 2-5 Jahren beträgt eine 4-mg-Kautablette täglich am Abend. SINGULAIR 4 mg Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Innerhalb dieser Altersgruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Allgemeine Hinweise

Die Wirkung von SINGULAIR auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit SINGULAIR 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.

SINGULAIR 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.

SINGULAIR 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.

SINGULAIR und andere Behandlungsformen bei Asthma

Wenn die Behandlung mit SINGULAIR als Zusatzbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden angewendet wird, soll von einem inhalativen Kortikosteroid nicht abrupt ersatzweise auf SINGULAIR 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.

Das 4-mg Granulat ist für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel.

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 Antiasthmatica, 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 im Regelfall, aber nicht immer, 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 sollten 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.

Die 4-mg-Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 4-mg-Kautablette eine 0,674 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) metabolisiert wird, ist - besonders bei Kindern - Vorsicht angebracht, wenn Montelukast gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Aktivität von CYP3A4 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).

4.6. 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 SINGULAIR[®] und Missbildungen (z. B. Gliedmaßendefekte), die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurden, nahe.

SINGULAIR 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.

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

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Montelukast die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beeinträchtigt. Allerdings wurde sehr selten von einzelnen Patienten über Benommenheit oder Schwindel berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

Montelukast wurde in klinischen Studien wie folgt untersucht:

- 10-mg-Filtabletten bei ca. 4.000 Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren mit 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

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

Organsystem	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)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen		Bauchschmerzen
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 lang, 338 Kinder mindestens 6 Monate und 534 Kinder mindestens 12 Monate behandelt. Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Altersgruppe nicht mit der längeren Dauer der Behandlung.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: erhöhte Blutungsneigung

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und eosinophile Leberinfiltrate

Psychiatrische Erkrankungen: verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, psychomotorische Hyperaktivität (einschließlich Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Agitation einschließlich aggressiven Verhaltens, und Tremor), Depression, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität) in sehr seltenen Fällen

Erkrankungen des Nervensystems: *Schwindel, Benommenheit, Parästhesien/Hypästhesie, Krampfanfälle*

Herzerkrankungen: *Palpitationen*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: *Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen*

Leber- und Gallenerkrankungen: Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT]), cholestatische Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Angioödem, Bluterguss, Urtikaria, Juckreiz, Exanthem, Erythema nodosum

Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: *Schwäche/Müdigkeit, Unwohlsein, Ödeme*

Sehr selten wurde bei Asthmatikern während der Behandlung mit Montelukast über das Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

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

Nach Markteinführung und im Rahmen klinischer Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu einer Höhe von 1.000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonist

ATC-Code: R03D C03

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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.

Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT₁-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch LTD₄ hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von 2 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 Kindern bewirkte Montelukast im Vergleich zu Placebo eine Senkung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. In einer weiteren Studie war unter der Behandlung mit Montelukast eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (gemessen im Sputum) nachzuweisen. Bei erwachsenen Patienten und bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 14 Jahren war bei gleichzeitiger Verbesserung der Asthmasymptomatik unter der Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut nachzuweisen.

In klinischen Prüfungen an Erwachsenen konnte unter der einmal täglichen Gabe von 10 mg Montelukast im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung folgender Parameter erzielt werden: forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁) am Morgen (10,4 % vs. 2,7 % Veränderung zum Ausgangswert), morgendlicher Peak-Flow-Wert (PEF) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min Veränderung zum Ausgangswert) sowie eine signifikante Senkung des Bedarfs an 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 FEV₁: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an β -Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 μ g zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein 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 FEV₁: 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 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV₁ von ca. 11 % und mehr.

In einer zwölfwöchigen placebokontrollierten Studie an Kindern von 2-5 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).

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 persistierendem Asthma wurde die Wirksamkeit von Montelukast mit inhalativem Fluticason zur Asthmakontrolle verglichen. Hinsichtlich der Steigerung des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation, des primären Endpunkts, war Montelukast dem Fluticason nicht unterlegen. Im Durchschnitt wurde der Prozentsatz der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation über die 12-monatige Behandlungsdauer in der Montelukast-Gruppe von 61,6 % auf 84,0 % und in der Fluticason-Gruppe von 60,9 % auf 86,7 % gesteigert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die adjustierten Mittelwerte (LS [Least Square] means) des Prozentsatzes der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation statistisch signifikant (-2,8 %; 95 % KI: -4,7; -0,9), jedoch innerhalb der vordefinierten Grenze für eine klinische Nicht-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 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 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 bzw. Verträglichkeit dienten, wurde die 10-mg-Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Für die 5-mg-Kautablette wird $C_{\max}$ bei nüchternen Erwachsenen innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 73 % und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63 %.

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

Verteilung

Montelukast liegt zu mehr als 99 % an Plasmaprotein gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Montelukast beträgt im Steady State durchschnittlich 8-11 l. Untersuchungen an Ratten mit radioaktiv markiertem Montelukast wiesen auf einen minimalen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Darüber hinaus waren die Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material 24 Stunden nach der Gabe in allen anderen Geweben minimal.

Metabolismus

Montelukast wird in großem Umfang verstoffwechselt. In Studien mit therapeutischen Dosen liegen im Steady State die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Montelukast unterhalb der Nachweisgrenze. Dies trifft sowohl für Erwachsene als auch für Kinder zu.

In-vitro-Untersuchungen an Mikrosomen der menschlichen Leber weisen auf eine Beteiligung von Cytochrom P450 3A4, 2A6 und 2C9 an der Metabolisierung von Montelukast hin. Nach weiteren Befunden, die an Mikrosomen der menschlichen Leber *in vitro* erhoben wurden, werden Cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 und 2D6 bei therapeutischen Montelukast-Plasmakonzentrationen nicht gehemmt. Der Anteil der Metaboliten an der therapeutischen Wirkung von Montelukast ist vernachlässigbar.

Elimination

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

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 60fach 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 17fachen der systemischen Exposition der klinischen Dosis lagen, beobachtet. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem > 232fachen 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 24fache 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 (> 69fache 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 24fachen der einer 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 25.000fachen 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. > 200fach 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
mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (E 463)
Eisen(III) oxid rot (E 172)
Croscarmellose-Natrium
Kirscharoma
Aspartam (E 951) und
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in Polyamid/PVC/Aluminium-Blistern.

Blister in Packungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 und 200 Tabletten.

Blister (Einzeldosen) in Packungen mit: 49, 50 und 56 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

<[ist national auszufüllen]>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<[ist national auszufüllen]>

10. STAND DER INFORMATION

{MM/YYYY}

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF <DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG> <UND> AUF< DEM BEHÄLTNIS>
SINGULAIR 4 mg Granulat - Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SINGULAIR 4 mg Granulat

Montelukast

Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat

7 x 1 Beutel

20 x 1 Beutel

28 x 1 Beutel

30 x 1 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Singulair 4 mg Granulat

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**SINGULAIR 4 mg Granulat - Beutel****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

SINGULAIR 4 mg Granulat

Montelukast

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Beutel

6. WEITERE ANGABEN{Inhaber der Zulassung}
[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF <DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG> <UND> AUF< DEM BEHÄLTNIS>
SINGULAIR 4 mg Kautabletten - Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SINGULAIR 4 mg Kautabletten

Montelukast

Für Kinder von 2 bis 5 Jahren

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält u.a. Aspartam (E 951). Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 Kautabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Singulair 4 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**SINGULAIR 4 mg Kautabletten, - Blister****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SINGULAIR 4 mg Kautabletten

Montelukast

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

SINGULAIR 4 mg Granulat

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Montelukast

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind dieses Arzneimittel erhält.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Ihr Kind erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist SINGULAIR und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von SINGULAIR beachten?
3. Wie ist SINGULAIR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SINGULAIR aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST SINGULAIR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

SINGULAIR ist ein Leukotrien-Rezeptorantagonist, der Stoffe hemmt, die als Leukotriene bezeichnet werden. Leukotriene verursachen Verengungen und Schwellungen der Atemwege der Lungen. Indem SINGULAIR die Leukotriene hemmt, lindert es Beschwerden bei Asthma und trägt zur Asthmakontrolle bei.

Ihr Arzt hat SINGULAIR zur Behandlung des Asthmas Ihres Kindes verordnet, wobei Asthmasymptomen am Tag und in der Nacht vorgebeugt wird.

- SINGULAIR wird bei Patienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren angewendet, deren Asthma mit der bisherigen Behandlung nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann und die eine Zusatzbehandlung benötigen.
- SINGULAIR wird auch anstelle von inhalativen Kortikoiden bei Patienten von 2 bis 5 Jahren angewendet, die in letzter Zeit keine Kortisonpräparate in Tablettenform gegen Asthma eingenommen hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden..
- SINGULAIR trägt bei Patienten ab 2 Jahren auch zur Vorbeugung der Verengung der Atemwege bei, die durch körperliche Belastung ausgelöst wird.

Ihr Arzt wird die Anwendung von SINGULAIR nach den Asthmasymptomen und dem Schweregrad des Asthmas bei Ihrem Kind bestimmen.

Was ist Asthma?

Asthma ist eine chronische Erkrankung.

Asthma besitzt u. a. folgende Merkmale:

- Atembeschwerden durch verengte Atemwege. Diese Verengung wird als Reaktion auf verschiedene Bedingungen schlechter oder besser.
- Empfindliche Atemwege, die auf vieles reagieren, z. B. auf Zigarettenrauch, Pollen, kalte Luft oder körperliche Betätigung.
- Entzündungen und Schwellungen der Schleimhäute der Atemwege.

Asthmasymptome umfassen: Husten, Giemen, Engegefühl im Brustkorb.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON SINGULAIR BEACHTEN?

Informieren Sie Ihren Arzt über alle Erkrankungen sowie über alle Allergien, die Ihr Kind momentan hat oder schon einmal hatte.

SINGULAIR darf nicht gegeben werden, wenn Ihr Kind

- überempfindlich (allergisch) gegen Montelukast oder einen der sonstigen Bestandteile von SINGULAIR ist (*siehe 6. Weitere Informationen*).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von SINGULAIR ist erforderlich,

- Wenn die Asthmasymptome oder die Atmung Ihres Kindes sich verschlechtern, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt.
- SINGULAIR zum Einnehmen ist nicht zur Behandlung akuter Asthmaanfälle vorgesehen. Bei einem Asthmaanfall befolgen Sie bitte die Anweisungen Ihres Arztes für solche Situationen. Führen Sie immer die Notfallmedikation Ihres Kindes zur Inhalation für Asthmaanfälle mit sich.
- Es ist wichtig, dass Ihr Kind alle Asthmamedikamente erhält, die der Arzt verordnet hat. SINGULAIR sollte nicht als Ersatz für andere Asthmamedikamente angewendet werden, die der Arzt Ihrem Kind verordnet hat.
- Wenn Ihr Kind mit Asthmamedikamenten behandelt wird, sollte Ihnen bekannt sein, dass bei Auftreten einer Kombination verschiedener Symptome wie grippeartiger Erkrankung, Kribbeln oder taubem Gefühl in Armen oder Beinen, Verschlechterung von Symptomen an der Lunge und/oder Ausschlag ein Arzt aufgesucht werden muss.
- Ihr Kind darf Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin) oder andere entzündungshemmende Arzneimittel (sog. nicht steroidale Antirheumatika oder NSAR) nicht einnehmen, wenn bekannt ist, dass sich das Asthma Ihres Kindes dadurch verschlechtert.

Bei Einnahme von SINGULAIR mit anderen Arzneimitteln

Einige Arzneimittel können die Wirkungsweise von SINGULAIR beeinflussen oder SINGULAIR kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel erhält bzw. vor kurzem erhalten hat, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind eines der folgenden Arzneimittel erhält:

- Phenobarbital (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie)
- Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie)
- Rifampicin (Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen)

Bei Einnahme von SINGULAIR zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

SINGULAIR 4 mg Granulat kann unabhängig vom Zeitpunkt der Aufnahme anderer Nahrungsmittel gegeben werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieser Abschnitt trifft auf SINGULAIR 4 mg Granulat nicht zu, da es für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren bestimmt ist. Die folgenden Informationen sind jedoch für den Wirkstoff, Montelukast, relevant.

Einnahme während der Schwangerschaft

Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Arzt um Rat fragen, bevor sie SINGULAIR einnehmen. Ihr Arzt wird nach sorgfältiger Abwägung die Entscheidung treffen, ob eine Einnahme von SINGULAIR in der Schwangerschaft möglich ist.

Einnahme während der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob SINGULAIR in die Muttermilch übertritt. Wenn Sie stillen oder stillen möchten, sollten Sie Ihren Arzt um Rat fragen, bevor Sie SINGULAIR einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieser Abschnitt ist für das 4-mg-Granulat nicht relevant, da es für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren vorgesehen ist. Die folgende Information ist jedoch für den Wirkstoff, Montelukast, wichtig

Es ist nicht zu erwarten, dass SINGULAIR Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Jedoch sind individuell verschiedene Reaktionen auf Arzneimittel möglich. Einige sehr selten unter SINGULAIR berichtete Nebenwirkungen (wie Schwindel und Benommenheit) können bei manchen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

3. WIE IST SINGULAIR ANZUWENDEN?

- Dieses Arzneimittel ist einem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen.
- Geben Sie SINGULAIR Ihrem Kind jeden Abend.
- Geben Sie ihm das Arzneimittel auch, wenn Ihr Kind keine Symptome oder einen akuten Asthmaanfall hat.
- Geben Sie Ihrem Kind SINGULAIR immer genau nach der Anweisung des Arztes. Bitte fragen Sie bei dem Arzt Ihres Kindes oder einem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
- Zum Einnehmen.

Dosierung für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren:

Ein Beutelinhalt SINGULAIR 4 mg Granulat täglich am Abend zum Einnehmen.

Wenn Ihr Kind SINGULAIR erhält, sollte es keine anderen Arzneimittel mit demselben Wirkstoff (Montelukast) erhalten.

Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren steht SINGULAIR 4 mg Granulat zur Verfügung.

Für Kinder im Alter von 2-5 Jahren stehen SINGULAIR 4 mg Kautabletten und alternativ SINGULAIR 4 mg Granulat zur Verfügung.

SINGULAIR 4 mg Granulat wird für Kinder unter 6 Monaten nicht empfohlen.

Wie soll ich SINGULAIR Granulat meinem Kind verabreichen?

- Der Beutel soll erst direkt vor dem Gebrauch geöffnet werden.

- Das SINGULAIR Granulat kann entweder
 - a. direkt in den Mund gegeben werden
 - b. oder mit einem Löffel kalter oder auf Zimmertemperatur gebrachter weicher Nahrung (z. B. Apfelmus, Eiscreme, Karotten oder Reis) vermischt werden.
- Vermischen Sie den gesamten Beutelinhalt mit einem Löffel kalter oder auf Zimmertemperatur gebrachter weicher Nahrung. Achten Sie dabei darauf, dass so die gesamte Dosis mit der Nahrung vermischt wird.
- Stellen Sie sicher, dass das Kind den ganzen Löffel mit dem Gemisch aus Nahrung und Granulat sofort erhält (innerhalb von 15 Minuten).
ACHTUNG: Das mit Nahrung vermischte Granulat nie für späteren Gebrauch aufbewahren.
- SINGULAIR 4 mg Granulat ist nicht zum Verdünnen in Flüssigkeit geeignet; jedoch kann Ihr Kind nach der Gabe des Granulats Flüssigkeiten zu sich nehmen.
- SINGULAIR 4 mg Granulat kann unabhängig vom Zeitpunkt der Aufnahme anderer Nahrungsmittel eingenommen werden.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge SINGULAIR erhalten hat, als es sollte:

Wenden Sie sich unverzüglich an den Arzt Ihres Kindes, und fragen Sie ihn um Rat.

In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten bei Überdosierungen bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen aufgetretenen Symptome waren Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und übermäßige körperliche Aktivität.

Wenn Sie vergessen haben, Ihrem Kind SINGULAIR zu geben:

Sie sollten versuchen, SINGULAIR Ihrem Kind wie verordnet zu geben. Haben Sie einmal die Dosis Ihres Kindes vergessen, setzen Sie bitte die Behandlung wie gewohnt mit einem Beutel einmal täglich fort.

Geben Sie Ihrem Kind keine doppelte Dosis, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind die Einnahme von SINGULAIR abbrechen:

SINGULAIR kann das Asthma Ihres Kindes nur dann wirksam lindern, wenn es fortlaufend angewendet wird. Daher sollte SINGULAIR unbedingt so lange angewendet werden, wie es Ihrem Kind vom Arzt zur Asthmakontrolle verordnet wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt Ihres Kindes oder einen Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann SINGULAIR Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien mit SINGULAIR 4 mg Granulat wurden folgende Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit SINGULAIR zurückgeführt wurden, häufig (bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten) berichtet:

- Durchfall
- übermäßige körperliche Aktivität

- Asthma
- schuppige und juckende Haut
- Hautausschlag.

Zusätzlich wurden folgende Nebenwirkungen in klinischen Studien mit SINGULAIR 10 mg Filmtabletten, SINGULAIR 5 mg oder 4 mg Kautabletten berichtet:

- Bauchschmerzen
- Kopfschmerzen
- Durst.

Diese Nebenwirkungen waren gewöhnlich nicht stark ausgeprägt und traten häufiger bei den Patienten, die SINGULAIR erhielten, als bei den Patienten, die Placebo (Scheinmedikament) erhielten, auf.

Zusätzlich wurde Folgendes nach Markteinführung berichtet:

- allergische Reaktionen mit Hautausschlag, Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Lippen, der Zunge und/oder des Rachens, wodurch Atemnot oder Schluckbeschwerden entstehen können, Juckreiz und Nesselausschlag
- Müdigkeit, Ruhelosigkeit, gesteigerte körperliche Erregbarkeit einschließlich aggressives Verhalten, Reizbarkeit, Zittern, Depression, Lebensmüdigkeit und entsprechendes Verhalten (sehr seltene Fälle), Schwindel, Benommenheit, Halluzinationen, verändertes Träumen einschließlich Alpträume und Schlaflosigkeit, Kribbeln und Taubheitsgefühl, Krampfanfälle
- Unwohlsein, Gelenk- oder Muskelschmerz, Muskelkrämpfe, trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Durchfall, erhöhte Leberwerte/Leberentzündung
- erhöhte Blutungsneigung, Bluterguss, empfindliche rote Knoten unter der Haut - meist an den Schienbeinen (Erythema nodosum), Herzklopfen
- Schwellungen.

In sehr seltenen Fällen kann es bei Patienten mit Asthma während der Behandlung mit Montelukast zu einer Kombination von Symptomen wie grippeartiger Erkrankung, Kribbeln oder taubem Gefühl in den Armen und Beinen, Verschlechterung der Symptome an der Lunge und/oder Ausschlag (Churg-Strauss-Syndrom) kommen. Sie müssen sich umgehend an den Arzt Ihres Kindes wenden, wenn bei Ihrem Kind eines oder mehrerer dieser Symptome auftreten.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mehr Informationen zu Nebenwirkungen benötigen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind ungewöhnliche Symptome entwickelt, eine der aufgeführten Nebenwirkungen andauert oder sich verschlechtert oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST SINGULAIR AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr nach dem auf dem Beutel aufgedruckten Verfalldatum [Verw. bis ...], das aus 6 Ziffern besteht. Dabei geben die beiden ersten Ziffern den Monat und die letzten vier Ziffern das Jahr an. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was SINGULAIR enthält

- Der Wirkstoff ist: Montelukast. Jeder Beutel mit Granulat enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Hyprolose (E 463) und Magnesiumstearat.

Wie SINGULAIR aussieht und Inhalt der Packung:

Weißes Granulat

In Packungen zu: 7, 20, 28 und 30 Beuteln.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

Informationen werden erteilt von

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Norwegen, Portugal, Rumänien, Slowenien, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, Zypern

SINGULAIR

Italien

MONTEGEN

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { DD/MM/JJJJ }

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

SINGULAIR 4 mg Kautabletten [siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Montelukast

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind dieses Arzneimittel erhält.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Ihr Kind erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist SINGULAIR und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von SINGULAIR beachten?
3. Wie ist SINGULAIR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SINGULAIR aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST SINGULAIR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

SINGULAIR ist ein Leukotrien-Rezeptorantagonist, der Stoffe hemmt, die als Leukotriene bezeichnet werden. Leukotriene verursachen Verengungen und Schwellungen der Atemwege der Lungen. Indem SINGULAIR die Leukotriene hemmt, lindert es Beschwerden bei Asthma und trägt zur Asthmakontrolle bei.

Ihr Arzt hat SINGULAIR zur Behandlung des Asthmas Ihres Kindes verordnet, wobei Asthmasymptomen am Tag und in der Nacht vorgebeugt wird.

- SINGULAIR wird bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren angewendet, deren Asthma mit der bisherigen Behandlung nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann und die eine Zusatzbehandlung benötigen.
- SINGULAIR wird auch anstelle von inhalativen Kortikoiden bei Patienten von 2 bis 5 Jahren angewendet, die in letzter Zeit keine Kortisonpräparate in Tablettenform gegen Asthma eingenommen hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden.
- SINGULAIR trägt bei Patienten ab 2 Jahren auch zur Vorbeugung der Verengung der Atemwege bei, die durch körperliche Belastung ausgelöst wird.

Ihr Arzt wird die Anwendung von SINGULAIR nach den Asthmasymptomen und dem Schweregrad des Asthmas Ihres Kindes bestimmen.

Was ist Asthma?

Asthma ist eine chronische Erkrankung.

Asthma besitzt u. a. folgende Merkmale:

- Atembeschwerden durch verengte Atemwege. Diese Verengung wird als Reaktion auf verschiedene Bedingungen schlechter oder besser.
- Empfindliche Atemwege, die auf vieles reagieren, z. B. auf Zigarettenrauch, Pollen, kalte Luft oder körperliche Betätigung.
- Entzündungen und Schwellungen der Schleimhäute der Atemwege.

Asthmasymptome umfassen: Husten, Giemen, Engegefühl im Brustkorb.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON SINGULAIR BEACHTEN?

Informieren Sie Ihren Arzt über alle Erkrankungen sowie über alle Allergien, die Ihr Kind momentan hat oder schon einmal hatte.

SINGULAIR darf nicht gegeben werden, wenn Ihr Kind

- überempfindlich (allergisch) gegen Montelukast oder einen der sonstigen Bestandteile von SINGULAIR ist (*siehe 6. Weitere Informationen*).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von SINGULAIR ist erforderlich:

- Wenn die Asthmasymptome oder die Atmung Ihres Kindes sich verschlechtern, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt.
- SINGULAIR zum Einnehmen ist nicht zur Behandlung akuter Asthmaanfälle vorgesehen. Bei einem Asthmaanfall befolgen Sie bitte die Anweisungen Ihres Arztes für solche Situationen. Führen Sie immer die Notfallmedikation Ihres Kindes zur Inhalation für Asthmaanfälle mit sich.
- Es ist wichtig, dass Ihr Kind alle Asthmamedikamente einnimmt, die der Arzt verordnet hat. SINGULAIR sollte nicht als Ersatz für andere Asthmamedikamente eingenommen werden, die der Arzt Ihrem Kind verordnet hat.
- Wenn Ihr Kind mit Asthmamedikamenten behandelt wird, sollte Ihnen bekannt sein, dass bei Auftreten einer Kombination verschiedener Symptome wie grippeartiger Erkrankung, Kribbeln oder taubem Gefühl in Armen oder Beinen, Verschlechterung von Symptomen an der Lunge und/oder Ausschlag ein Arzt aufgesucht werden muss.
- Ihr Kind darf Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin) oder andere entzündungshemmende Arzneimittel (sog. nicht steroidale Antirheumatika oder NSAR) nicht einnehmen, wenn bekannt ist, dass sich das Asthma Ihres Kindes dadurch verschlechtert.

Bei Einnahme von SINGULAIR mit anderen Arzneimitteln

Einige Arzneimittel können die Wirkungsweise von SINGULAIR beeinflussen oder SINGULAIR kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt/anwendet bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet hat, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Teilen Sie Ihrem Arzt vor Beginn der Behandlung mit SINGULAIR mit, wenn Ihr Kind eines der folgenden Arzneimittel einnimmt/anwendet:

- Phenobarbital (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie)
- Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie)
- Rifampicin (Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen)

Bei Einnahme von SINGULAIR zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

SINGULAIR 4 mg Kautabletten sollten nicht unmittelbar mit Nahrung eingenommen werden. Die Kautabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieser Abschnitt trifft auf SINGULAIR 4 mg Kautabletten nicht zu, da sie für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren bestimmt sind. Die folgenden Informationen sind jedoch für den Wirkstoff, Montelukast, relevant.

Einnahme während der Schwangerschaft

Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Arzt um Rat fragen, bevor sie SINGULAIR einnehmen. Ihr Arzt wird nach sorgfältiger Abwägung die Entscheidung treffen, ob eine Einnahme von SINGULAIR in der Schwangerschaft möglich ist.

Einnahme während der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob SINGULAIR in die Muttermilch übertritt. Wenn Sie stillen oder stillen möchten, sollten Sie Ihren Arzt um Rat fragen, bevor Sie SINGULAIR einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieser Abschnitt trifft auf SINGULAIR 4 mg Kautabletten nicht zu, da sie für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren bestimmt sind. Die folgenden Informationen sind jedoch für den Wirkstoff, Montelukast, relevant.

Es ist nicht zu erwarten, dass SINGULAIR Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Jedoch sind individuell verschiedene Reaktionen auf Arzneimittel möglich. Einige sehr selten unter SINGULAIR berichtete Nebenwirkungen (wie Schwindel und Benommenheit) können bei manchen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von SINGULAIR

SINGULAIR Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Wenn bei Ihrem Kind eine Phenylketonurie (eine seltene Stoffwechselkrankheit) vorliegt, sollten Sie beachten, dass die 4-mg-Kautabletten eine bestimmte Menge Phenylalanin enthalten (eine 0,674 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro 4-mg-Kautablette).

3. WIE IST SINGULAIR EINZUNEHMEN?

- Dieses Arzneimittel ist einem Kind nur unter Aufsicht eines Erwachsenen zu verabreichen. Für Kinder, die Probleme haben, eine Kautablette einzunehmen, steht ein Granulat zur Verfügung.
- Ihr Kind sollte nur eine Kautablette SINGULAIR einmal täglich einnehmen, wie vom Arzt verordnet.
- Geben Sie ihm das Arzneimittel auch, wenn Ihr Kind keine Symptome oder einen akuten Asthmaanfall hat.
- Geben Sie Ihrem Kind SINGULAIR immer genau nach der Anweisung des Arztes. Bitte fragen Sie bei dem Arzt Ihres Kindes oder einem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
- Zum Einnehmen.

Dosierung für Kinder von 2 bis 5 Jahren:

Eine 4-mg-Kautablette einmal täglich am Abend.

SINGULAIR 4 mg Kautabletten sollten nicht unmittelbar mit Nahrung eingenommen werden. Die Kautabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen eingenommen werden.

Wenn Ihr Kind SINGULAIR einnimmt, sollten Sie sicherstellen, dass es keine anderen Arzneimittel mit demselben Wirkstoff (Montelukast) erhält.

Für Kinder im Alter von 2-5 Jahren stehen SINGULAIR 4 mg Kautabletten und alternativ SINGULAIR 4 mg Granulat zur Verfügung.

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

SINGULAIR 4 mg Kautabletten werden für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge SINGULAIR eingenommen hat, als es sollte

Wenden Sie sich unverzüglich an den Arzt Ihres Kindes, und fragen Sie ihn um Rat.

In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten bei Überdosierungen bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen aufgetretenen Symptome waren Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und übermäßige körperliche Aktivität.

Wenn Sie vergessen haben, Ihrem Kind SINGULAIR zu geben:

Sie sollten versuchen, SINGULAIR wie verordnet zu geben. Haben Sie einmal die Dosis Ihres Kindes vergessen, setzen Sie bitte die Behandlung wie gewohnt mit einer Tablette einmal täglich fort. Geben Sie keine doppelte Dosis, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von SINGULAIR abbricht:

SINGULAIR kann das Asthma Ihres Kindes nur dann wirksam lindern, wenn es fortlaufend angewendet wird. Daher sollte SINGULAIR unbedingt so lange eingenommen werden, wie es Ihrem Kind vom Arzt zur Asthmakontrolle verordnet wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt Ihres Kindes oder einen Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann SINGULAIR Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien mit SINGULAIR 4 mg Kautabletten wurden folgende Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit SINGULAIR zurückgeführt wurden, häufig (bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten) berichtet:

- Bauchschmerzen
- Durst

Zusätzlich wurden folgende Nebenwirkungen in klinischen Studien mit SINGULAIR 10 mg Filmtabletten und SINGULAIR 5 mg Kautabletten berichtet:

- Kopfschmerzen

Diese Nebenwirkungen waren gewöhnlich nicht stark ausgeprägt und traten häufiger bei den Patienten auf, die SINGULAIR erhielten, als bei den Patienten, die Placebo (Scheinmedikament) erhielten.

Zusätzlich wurde Folgendes nach Markteinführung berichtet:

- allergische Reaktionen mit Hautausschlag, Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Lippen, der Zunge und/oder des Rachens, wodurch Atemnot oder Schluckbeschwerden entstehen können, Juckreiz und Nesselausschlag
- Müdigkeit, Ruhelosigkeit, gesteigerte körperliche Erregbarkeit einschließlich aggressives Verhalten, Reizbarkeit, Zittern, Depression, Lebensmüdigkeit und entsprechendes Verhalten (sehr seltene Fälle), Schwindel, Benommenheit, Halluzinationen, verändertes Träumen einschließlich Alpträume und Schlaflosigkeit, Kribbeln und Taubheitsgefühl, Krampfanfälle
- Unwohlsein, Gelenk- oder Muskelschmerz, Muskelkrämpfe, trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Durchfall, erhöhte Leberwerte/Leberentzündung
- erhöhte Blutungsneigung, Bluterguss, empfindliche rote Knoten unter der Haut - meist an den Schienbeinen (Erythema nodosum), Herzklopfen
- Schwellungen.

In sehr seltenen Fällen kann es bei Patienten mit Asthma während der Behandlung mit Montelukast zu einer Kombination von Symptomen wie grippeartiger Erkrankung, Kribbeln oder taubem Gefühl in den Armen und Beinen, Verschlechterung der Symptome an der Lunge und/oder Ausschlag (Churg-Strauss-Syndrom) kommen. Sie müssen sich umgehend an Ihren Arzt wenden, wenn bei Ihrem Kind eines oder mehrere dieser Symptome auftreten.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mehr Informationen zu Nebenwirkungen benötigen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind ungewöhnliche Symptome entwickelt, eine der aufgeführten Nebenwirkungen andauert oder sich verschlechtert oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST SINGULAIR AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr nach dem auf dem Blister aufgedruckten Verfalldatum [Verwendbar bis ...], das aus 6 Ziffern besteht. Dabei geben die beiden ersten Ziffern den Monat und die letzten vier Ziffern das Jahr an. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was SINGULAIR enthält

- Der Wirkstoff ist: Montelukast. Jede 4-mg-Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg Montelukast:
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (E 463), Eisen(III)-oxid (E 172), Croscarmellose-Natrium, Kirsch-Aroma, Aspartam (E 951) und Magnesiumstearat.

Wie SINGULAIR aussieht und Inhalt der Packung

Rosa, ovale bikonvexe Kautabletten auf der einen Seite ist SINGULAIR eingeprägt, auf der anderen MSD 711.

Blister in Packungen mit: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 und 200 Tabletten.

Blister (Einzeldosen) in Packungen mit: 49, 50 und 56 Tabletten.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

Informationen werden erteilt von

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakische Republik, Slowenien, Spanien, Schweden, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Zypern

SINGULAIR

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { DD/MM/JJJJ }