

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 10,40 mg Montelukast-Natrium, entsprechend 10 mg Montelukast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 122,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Beigefarbene, runde Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung „93“ und auf der anderen Seite mit der Prägung „7426“ versehen sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

**Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten** ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten im Alter von 15 Jahren oder älter, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen  $\beta$ -Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei Asthma-Patienten, bei denen Montelukast zur Behandlung von Asthma indiziert ist, kann Montelukast auch eine Linderung von Symptomen der saisonalen allergischen Rhinitis bewirken.

Außerdem kann **Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten** bei Patienten im Alter von 15 Jahren oder älter zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung für erwachsene Patienten im Alter von 15 Jahren oder älter, die an Asthma oder an Asthma und gleichzeitig auch an saisonaler allergischer Rhinitis leiden, beträgt eine 10-mg-Tablette täglich am Abend. Montelukast kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### Allgemeine Hinweise:

Die Wirkung von Montelukast auf die Asthmasymptomatik setzt bereits nach einem Tag ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Therapie mit Montelukast sowohl bei Beschwerdefreiheit als auch während einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik fortzusetzen. Montelukast sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die denselben arzneilich wirksamen Bestandteil (Montelukast) enthalten.

Therapie mit Montelukast zusätzlich zu anderen Asthma-Behandlungen:

Montelukast kann zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung verabreicht werden.

#### Inhalative Kortikosteroide

Die Behandlung mit Montelukast kann als Zusatztherapie eingesetzt werden, wenn andere Arzneimittel, wie beispielsweise inhalative Kortikosteroide, in Kombination mit bedarfsweiser Anwendung von kurz wirksamen  $\beta$ -Agonisten zu keinem ausreichenden klinischen Ansprechen führen. Wenn die Behandlung mit Montelukast zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden eingesetzt wird, sollte Montelukast nicht abrupt als Ersatz für inhalative Kortikosteroide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Besondere Patientengruppen

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

#### Kinder und Jugendliche

**Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten** wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

5 mg-Kautabletten sind für Kinder im Alter von 6–14 Jahren erhältlich.

4 mg-Kautabletten sind für Kinder im Alter von 2–5 Jahren erhältlich.

Für pädiatrische Patienten, die Probleme bei der Verwendung von Kautabletten haben, steht ein 4 mg Granulat zur Verfügung.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind anzuweisen, orales Montelukast niemals zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls einzusetzen und ihre dafür vorgesehene Notfallmedikation stets mit sich zu führen. Bei Auftreten eines Asthmaanfalls sollte ein kurz wirksamer inhalativer  $\beta$ -Agonist angewendet werden. Falls der Patient diesen häufiger als üblich anwenden muss, sollte er so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Von einem inhalativen oder oralen Kortikoid soll nicht abrupt auf Montelukast umgestellt werden.

Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

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

Diese Fälle waren manchmal mit der Reduktion oder dem Absetzen einer oralen Kortikoidtherapie assoziiert. Obwohl der

ursächliche Zusammenhang mit Leukotrien-Rezeptorantagonisten nicht bewiesen ist, sollten Ärzte bei ihren Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Eosinophilie, eines vaskulären Exanthems, Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik, kardialer Komplikationen und/oder Neuropathien achten. Patienten mit diesen Symptomen, sollten erneut untersucht und deren Therapie überprüft werden.

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

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Montelukast ein Substrat von CYP2C8 und in geringerem Ausmaß von 2C9 und 3A4 ist. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Montelukast und Gemfibrozil (ein Inhibitor sowohl von CYP2C8 als auch von 2C9) erhöhte Gemfibrozil die systemische Exposition von Montelukast um das 4,4-Fache. Es ist keine routinemäßige Dosisanpassung von Montelukast bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil oder anderen potenten Inhibitoren von CYP2C8 erforderlich, aber der Arzt sollte sich über die Möglichkeit

# Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten

vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen. bewusst sein.

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zeigten im Hinblick auf Schwangerschaft oder embryonale/fötale Entwicklung keine schädlichen Wirkungen.

Begrenzte Daten aus den verfügbaren Datenbanken über Schwangerschaften weisen nicht auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Montelukast und Missbildungen (z. B. Gliedmaßen-defekte) hin, über die im Rahmen der weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung selten berichtet wurde.

**Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten** darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn es als eindeutig erforderlich erachtet wird.

### Stillzeit

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

**Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten** 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 bei Patienten mit peristierendem Asthma wie folgt untersucht:

- 10 mg Filmtabletten bei ca. 4.000 Asthma-Patienten ab 15 Jahren
- 5 mg Kautabletten bei ca. 1.750 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 14 Jahren
- 4 mg Kautabletten bei 851 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren
- 4 mg Granulat bei 175 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren

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

- 4 mg Granulat und Kautabletten bei 1038 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren.

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

Siehe Tabelle 1

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 pädiatrische Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit Montelukast mindestens 3 Monate, 338 pädiatrische Patienten 6 Monate oder länger und 534 pädiatrische Patienten 12 Monate oder länger behandelt.

Das Sicherheitsprofil änderte sich auch in dieser Patientengruppe mit der längeren Dauer der Behandlung nicht.

Von folgenden Nebenwirkungen wurde nach der Markteinführung berichtet:

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden folgendermaßen eingeteilt:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

- Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10.000$ )
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Montelukast liegen nicht vor. Im Rahmen klinischer Prüfungen bei persistierendem Asthma wurde Montelukast 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.

Tabelle 1

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

# Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten

Tabelle 2

Systemorganklasse	Bezeichnung der Nebenwirkung	Häufigkeitsangabe
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege*	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	erhöhte Blutungsneigung	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Gelegentlich
	eosinophile Leberinfiltrate	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Reizbarkeit, Angstgefühle, Ruhelosigkeit, Agitiertheit einschließlich aggressivem oder feindseligem Verhalten, Depression	Gelegentlich
	Tremor	Selten
	Halluzinationen, Desorientierung, suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität)	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Benommenheit, Parästhesie/Hypästhesie, Krampfanfälle	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Gelegentlich
	Churg-Strauss-Syndrom (CSS) (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö**, Übelkeit**, Erbrechen**	Häufig
	Mundtrockenheit, Dyspepsie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serum-Transaminasen (ALT [GPT] und AST [GOT])	Häufig
	Hepatitis (einschließlich cholestatischer, hepatozellulärer und gemischter Leberschäden)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag**	Häufig
	Bluterguss, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
	Erythema nodosum Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie**	Häufig
	Schwäche/Müdigkeit einschließlich Muskelkrämpfe	Gelegentlich

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonisten  
ATC-Code: R03DC03

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) handelt es sich um wirksame, u.a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen asthma-begünstigenden Mediatoren binden an Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT). Der Cysteinyl-Leukotrien-Typ-1-(CysLT<sub>1</sub>-) Rezeptor kommt in den menschlichen Atemwegen (einschließlich der glatten Muskelzellen und Makrophagen) und auf anderen pro-inflammatorischen Zellen (ein-

schließlich Eosinophilen und bestimmten myeloiden Stammzellen) vor.

CysLTs wurden mit der Pathophysiologie von Asthma und allergischer Rhinitis in Zusammenhang gebracht. Bei Asthma gehören zu den leukotrienvermittelten Wirkungen u.a. Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten. CysLTs werden bei der allergischen Rhinitis nach der Allergenexposition von der Nasenschleimhaut sowohl während der Früh- als auch der Spätreaktion freigesetzt und werden mit Symptomen der allergischen Rhinitis in Zusammenhang gebracht. Es wurde gezeigt, dass eine intranasale Provokation mit CysLTs den nasalen Atemwegswiderstand erhöht und die Symptome der nasalen Obstruktion verstärkt.

Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT<sub>1</sub>-Rezeptoren bindet. In klinischen Studien bewirkte

bereits eine Dosis von 5 mg Montelukast eine Hemmung der durch LTD<sub>4</sub> hervorgerufenen Bronchokonstriktion. Nach oraler Gabe war eine Bronchodilatation innerhalb von zwei Stunden nachweisbar. Hierbei handelt es sich um einen zur bronchospasmolytischen Wirkung von  $\beta$ -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) und im peripheren Blut nachzuweisen sowie eine gleichzeitige Verbesserung der Asthmasymptomatik.

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 (FEV<sub>1</sub>) 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  $\beta$ -Agonisten (-26,1 % vs. -4,6 % Veränderung zum Ausgangswert). Ferner beurteilten die Patienten die Verbesserung der Asthmasymptomatik tagsüber und während der Nacht unter Montelukast signifikant günstiger als unter Placebo.

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an  $\beta$ -Agonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200  $\mu$ 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 12-wöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an  $\beta$ -Agonisten: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> von ca. 11 % und mehr.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Montelukast bei der symptomatischen Behandlung von saisonaler allergischer Rhinitis wurde eine klinische Studie bei erwachsenen Asthma-Patienten im Alter von mindestens 15 Jahren, die an saisonaler allergischer Rhinitis litten, durchgeführt. Diese Studie belegte, dass die einmal tägliche



# Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten

Verabreichung von Montelukast 10-mg-Tabletten im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des täglichen Symptomenscores von Rhinitisbeschwerden führte. Der tägliche Symptomenscore von Rhinitisbeschwerden ist der Durchschnitt der Symptomenscores von Nasenbeschwerden am Tag (Mittelwert aus Nasenobstruktion, Rhinorrhö, Niesen und Nasenjucken) und in der Nacht (Mittelwert aus Nasenobstruktion beim Aufwachen, Einschlafschwierigkeiten und mehrmaligem Aufwachen in der Nacht). Die Gesamtbeurteilung der allergischen Rhinitis durch die Patienten und Ärzte wurde im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert. Die Beurteilung der Wirksamkeit bei Asthma war in dieser Studie kein primäres Ziel.

Im Rahmen einer 8-wöchigen 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<sub>1</sub>: 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  $\beta$ -Agonisten (-11,7 % vs. +8,2 % Veränderung zum Ausgangswert) erzielt werden.

In einer 12-wöchigen Studie an Erwachsenen war eine signifikante Reduktion der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (exercise induced bronchoconstriction, EIB) nachweisbar (maximaler Abfall des FEV<sub>1</sub>: 22,33 % unter Montelukast vs. 32,40 % unter Placebo; Erholungszeit bis zum Erreichen eines Wertes innerhalb von 5 % des FEV<sub>1</sub> vor Belastung: 44,22 min vs. 60,64 min). Dieser Effekt blieb über die gesamte 12-wöchige Studiendauer unverändert bestehen. Eine Reduktion der EIB konnte ebenso in einer Kurzzeitstudie an Kindern zwischen 6 und 14 Jahren nachgewiesen werden (maximaler Abfall des FEV<sub>1</sub>: 18,27 % vs. 26,11 %; Erholungszeit bis zum Erreichen eines Wertes innerhalb von 5 % des FEV<sub>1</sub> 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 Asthma-Patienten, 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<sub>1</sub>: 8,55 % vs. -1,74 % Veränderung zum Ausgangswert und Senkung des Bedarfs an  $\beta$ -Agonisten: -27,78 % vs. 2,09 % Veränderung zum Ausgangswert).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Montelukast rasch resorbiert. Für die 10-mg-Filmtablette wird der mittlere Plasmaspitzen Spiegel ( $C_{max}$ ) bei nüchternen Erwachsenen drei 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 zwei Stunden nach der Einnahme erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 73 % und sinkt durch eine Standardmahlzeit auf 63 %.

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

*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.

### Charakteristika bei Patienten

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter bis mäßiger 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 bei Patienten mit Niereninsuffizienz notwendig ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) liegen keine pharmakokinetischen Daten von Montelukast vor.

Unter hohen Dosierungen von Montelukast (20- und 60fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beob-

achten. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien wurden geringfügige und vorübergehende biochemische Veränderungen von ALT, Glucose, Phosphat und Triglyzeriden im Serum beobachtet. Anzeichen der Toxizität bei Tieren waren vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome, weiche Stühle und Störungen des Ionengleichgewichts.

Diese traten bei Dosierungen auf, die über dem 17-Fachen der systemischen Exposition bei klinischer Dosierung lagen. Bei Affen traten diese Nebenwirkungen bei Dosierungen ab 150 mg/kg/Tag (> 232-Faches der systemischen Exposition bei klinischer Dosis) auf. Montelukast beeinträchtigte in tierexperimentellen Studien weder die Fruchtbarkeit noch die Fortpflanzungsleistung bei einer systemischen Exposition, die die humantherapeutische Exposition um mehr als das 24-Fache übertraf.

Bei Jungtieren wurde in einer Studie zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit von weiblichen Ratten bei Dosen von 200 mg/kg/Tag (> 69-Faches der humantherapeutischen Exposition) eine leichte Gewichtsabnahme festgestellt.

In Studien an Kaninchen wurde bei einer Exposition, die mehr als das 24-Fache der humantherapeutischen Exposition betrug, häufiger eine unvollständige Verknöcherung beobachtet als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Bei Ratten wurden keine Anomalien beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Montelukast die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch von Tieren ausgeschieden wird.

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/m<sup>2</sup> KOF bei Mäusen bzw. 30.000 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Ratten) auch bei der höchsten geprüften Dosis keine letalen Ausgänge beobachtet. Diese Dosis entsprach dem 25.000-Fachen der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis für Erwachsene (basierend auf einem Körpergewicht eines erwachsenen Patienten von 50 kg).

Montelukast erwies sich bei Mäusen in Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag (mehr als das 200-Fache, basierend auf der systemischen Exposition) als nicht phototoxisch für UVA, UVB oder sichtbare Lichtspektren.

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

#### Tablettenkern

Natriumdodecylsulfat  
 Lactose-Monohydrat  
 Hypromellose  
 Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
 Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

**Filmüberzug**

Opadry 20A23676 gelb, bestehend aus:

Hyprolose

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen.

*Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten*

sind verfügbar in den Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

85325.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. Juli 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt