

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Accord 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller montelukastnatrium 10,4 mg motsvarande 10 mg montelukast.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 130,95 mg per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

(beige, avrundat fyrkantig, filmdragerad, 7,9 x 7,9 mm, märkt M10 på ena sidan och tom på den andra)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Montelukast Accord är indicerat vid astma som tilläggsbehandling hos de patienter med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande β -agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman. Hos de astmatiska patienter där Montelukast Accord är indicerat för astma, kan Montelukast Accord även ge symtomatisk lindring vid säsongsbunden allergisk rinit.

Montelukast Accord är också indicerat som profylax vid astma där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

4.2 Doserings- och administreringsätt

Dosering:

Den rekommenderade dosen för vuxna, 15 år och äldre med astma eller med astma och samtidig säsongsbunden allergisk rinit, är en 10 mg tablett dagligen till kvällen.

Allmänna rekommendationer:

Den terapeutiska effekten av Montelukast 10 mg filmdragerade tabletter på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Montelukast Accord kan tas med eller utan föda. Patienterna bör rådas att fortsätta ta Montelukast Accord även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrad astma. Montelukast Accord bör inte användas samtidigt med andra läkemedel som innehåller samma aktiva substans, montelukast.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter, eller patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild-måttlig nedsatt leverfunktion. Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Behandling med Montelukast Accord i förhållande till andra astmabehandlingar

Montelukast Accord kan läggas till en patients nuvarande behandling.

Inhalationssteroider:

Behandling med Montelukast Accord kan användas som tilläggsbehandling hos patienter när inhalationssteroider och vid behovsmedicinering med kortverkande β agonister ej ger tillräcklig effekt. När Montelukast Accord ska ersätta behandling med inhalationssteroider bör övergången göras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

Ge inte Montelukast Accord till barn under 15 år. Säkerhet och effekt för Montelukast Accord för barn under 15 år har inte fastställts.

Tuggtabletter om 5 mg finns tillgängliga för barn mellan 6 och 14 års ålder.

Tuggtabletter om 4 mg finns tillgängliga för barn mellan 2 och 5 års ålder.

Administreringsätt:

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna skall uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin tillgänglig för detta ändamål. Om ett akut anfall inträffar ska en kortverkande β -agonist för inhalation användas. Patienterna skall kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande β -agonister.

Då montelukast ska ersätta behandling med inhalerade eller perorala steroider bör övergången göras med försiktighet.

Det finns inga data som visar att dosen av orala steroider kan reduceras när montelukast ges samtidigt.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med antiastmatika, inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, ett tillstånd som oftast behandlas med systemiska steroider. Dessa fall har ibland satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Även om ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonister inte har fastställts ska läkare vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom skall utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Behandling med montelukast förändrar inte nödvändigheten för aspirinintoleranta astmatiska patienter att undvika aspirin och andra steroidfria medel mot inflammation.

Denna medicinska produkt innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktos intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, bör inte använda detta läkemedel.

Neuropsykiatriska händelser har rapporterats hos vuxna, ungdomar, och barn som använt Montelukast Accord (se avsnitt 4.8). Patienter och läkare ska vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser. Patienter och/eller vårdgivare ska instrueras att meddela sin läkare om dessa förändringar inträffar. Förskrivare ska noggrant utvärdera riskerna och fördelarna med fortsatt behandling med Montelukast Accord om sådana händelser inträffar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid såväl förebyggande som kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, perorala p-piller (etinylöstradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC för montelukast minskade med cirka 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 and 2C9, skall försiktighet iaktas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP 3A4, 2C8 and 2C9, såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In-vitro studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP 2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom paclitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

In vitro-studier har visat att montelukast är ett substrat av CYP 2C8, och i en mindre signifikant omfattning, av 2C9 och 3A4. I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och gemfibrozil (en hämmare av både CYP 2C8 och 2C9) ökade gemfibrozil den systemiska exponeringen av montelukast 4,4-faldigt. Ingen rutinmässig dosjustering av montelukast är nödvändig vid co-administrering med gemfibrozil eller andra potenta hämmare av CYP 2C8, men läkare bör vara uppmärksamma på risken för ökade biverkningar.

Baserat på *in vitro* data, förväntas inte kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner med mindre potenta hämmare av CYP 2C8 (t ex trimetoprim). Co-administrering av montelukast med itrakonasol, en potent hämmare av CYP 3A4, gav ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen av montelukast.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har ej visat några tecken på skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal-/fosterutveckling.

Tillgängliga data från publicerade prospektiva och retrospektiva kohortstudier med användning av montelukast hos gravida kvinnor som utvärderat större fosterskador har inte fastställt en läkemedelsrelaterad risk. Tillgängliga studier har metodologiska begränsningar inklusive liten provstorlek, i vissa fall retrospektiv datainsamling, samt inkonsekventa jämförelsegrupper.

Montelukast Accord ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om montelukast utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat att montelukast/metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3).

Montelukast Accord ska användas under amning endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I mycket sällsynta fall har dock dåsigheit och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4000 vuxna och ungdomar med astma 15 år eller äldre.
- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 400 vuxna och ungdomar med astma och säsongsbunden allergisk rinit som är 15 år eller äldre.
- 5 mg tugtabletter hos cirka 1 750 astmatiska barn 6 och 14 års ålder.

I studier med astmapatienter behandlade med montelukast, har följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterats som vanliga (1/100 till <1/10) och med en högre incidens än hos patienter behandlade med placebo:

Organsystem	Vuxna och ungdomar 15 år och äldre (två 12-veckors studier; n=795)	Barn 6 till 14 år gamla (en 8-veckors studie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Buksmärta	

Vid långtidsbehandling i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, upp till 2 år för vuxna och upp till 12 månader för barn från 6 till 14 års ålder, ändrades inte biverkningsprofilen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i post-godkännandet finns listade, efter organsystem och specifik Adverse Experience Term, i tabellen nedan. Frekvenskategorier uppskattades utifrån relevanta kliniska studier.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion†	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödningstendens	Sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi	Mindre vanliga
	Hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inklusive aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (bl.a. irritabilitet, rastlöshet, tremor [§])	Mindre vanliga
	Störd uppmärksamhet, nedsatt minnesfunktion, tic	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende, tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Papitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4), pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré‡, illamående‡, kräkningar‡	Vanliga
	Muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda leverensymer (ALAT och ASAT)	Vanliga
	Hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag‡	Vanliga
	Blåmärken, urtikaria, pruritus	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
	Erythema nodosum, erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet	Artralgi, myalgi inklusive	Mindre vanliga

och bindväv	muskelkramper	
Njurar och urinvägar	Enures hos barn	Mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber†	Vanliga
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanlig
<p>*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).</p> <p>† Denna biverkning, rapporterad som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p>‡ Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p>§ Frekvens: Sällsynta</p>		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I kroniska astmastudier har montelukast getts till vuxna patienter i doser upp till 200 mg/dag i 22 veckor och i korttidsstudier upp till 900 mg/dag i cirka en vecka utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Symtom på överdosering

Akut överdos med montelukast har rapporterats efter godkännande och under kliniska studier. Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1000 mg (cirka 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos patienter (vuxna och barn). Inga biverkningar förekom i huvuddelen av rapporterna om överdos. De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts säkerhetsprofil och inkluderade buksmärter, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

Behandling av överdosering

Ingen specifik information finns tillgänglig gällande behandling vid överdos med montelukast. Det är okänt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Leukotrienreceptorantagonist
ATC-kod: R03D C03

Verkningsmekanism

Cysteinylleukotrienerna (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrien (CysLT)-receptorer. CysLT typ-1 (CysLT₁)-receptorn återfinns i luftvägarna hos människa (inklusive luftvägarnas glatta muskulatur och makrofager i luftvägarna) och på andra pro-inflammatoriska celler (inklusive eosinofiler och vissa myeloida stamceller). CysLT har satts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk rinit. Leukotrien-medierade effekter vid astma är bronkkonstriktion, slemsekretion, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler. Vid allergisk rinit frisläpps CysLT från nässlemhinnan efter exponering av allergener. Detta gäller vid reaktioner under så väl tidig som sen fas, och associeras med symtom på allergisk rinit. Intranasal stimulering med CysLT har visats öka motståndet i de nasala luftvägarna och ge symtom på nasal obstruktion.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av LTD_4 vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom två timmar efter peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten av en β -agonist var additiv till den som erhålles av montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigen provokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo eosinofiler i perifert blod hos patienter (vuxna och barn). I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum) samt i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna visade montelukast 10 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant förbättring av FEV₁ på morgonen (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total β -agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att montelukast har förmågan att förstärka den kliniska effekten av inhalationssteroid (% förändring från utgångsvärdet för inhalerad beklometason plus montelukast vs beklometason, för FEV₁: 5,43% vs 1,04%; β -agonist användning: -8,70% vs 2,64%). I jämförelse med inhalerad beklometason (200 μ g två gånger dagligen med andningsbehållare "spacer") visade montelukast ett snabbare initialt svar medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (% förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason, för FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; β -agonistanvändning: -28,28% vs -43,89%). I jämförelse med beklometason erhöll emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t ex 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöll en förbättring av FEV₁ på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöll samma svar).

I en klinisk studie utvärderades montelukast med avseende på symptomatisk behandling av säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna patienter och ungdomar (15 år och äldre) med astma och samtidig säsongsbunden allergisk rinit. I studien visade montelukast 10 mg tabletter givet en gång dagligen signifikant förbättrade mätvärden för rinitssymtom dagtid, jämfört med placebo. Mätvärdet för dagliga rinitssymtom är ett medel av skattningsvärdet för symtom dagtid (medelvärde av nästäppa, rinnsnuva, nysningar, klåda i näsan) och skattningsvärdet för symtom nattetid (medelvärde av nästäppa vid uppvaknande, insomningssvårigheter och uppvaknande under nattetid). Sammantaget bedömde både läkare och patienter att den allergiska riniten förbättrades signifikant jämfört med placebo. Skattning av effekt på astma var inte ett primärt effektmått i denna studie.

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år, förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant lungfunktionen (FEV_1 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEFR på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade vid behovsmedicinering med β -agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av FEV_1 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under den 12 veckor långa studieperioden. Reduktion av EIB visades också i en korttidsstudie på barn (maximal sänkning av FEV_1 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten påvisades i båda studierna vid slutet av doseringsintervallet, en gång per dag.

Hos aspirinintoleranta astmatiska patienter på samtidig inhalations- och/eller peroral steroidbehandling gav montelukast i jämförelse med placebo, en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV_1 +8,55 % vs -1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total β -agonist användning -27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter peroral tillförsel. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (T_{max}) efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 64 %. Den peroral biotillgängligheten och C_{max} påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt visades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg tabletten gavs utan hänsyn till tidpunkten för intag av föda.

För tuggtabletten 5 mg uppnås C_{max} två timmar efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 73 % vilken minskade till 63 % av en standardmåltid.

Distribution

Montelukast är bundet till plasmaproteiner > 99 %. Distributionsvolymen vid steady-state är i genomsnitt 8–11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Koncentrationerna av radioaktivt märkt material 24 timmar efter dosen var även minimala i alla andra vävnader.

Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra vid steady-state hos vuxna och barn.

Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan 3A4 och 2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itrakonasol, en hämmare av CYP3A4, inte ändrar farmakokinetiska variabler för montelukast hos friska individer som fick 10 mg montelukast dagligen. Baserat på *in vitro* resultat från levermikrosomer på människa hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Eliminering

Plasma-clearance av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en peroral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i avföring samlad under 5 dagar och < 0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av peroral biotillgänglighet för montelukast, tyder på att montelukast och dess metaboliter så gott som uteslutande utsöndras via gallan.

Patientfaktorer:

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lindrig till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde någon dosjustering ej vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score > 9).

Vid höga doser montelukast (20 och 60 gånger rekommenderad dos till vuxna), sågs minskning i plasmakoncentrationen av teofyllin. Denna effekt sågs inte vid den rekommenderade dosen 10 mg dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i S-ALAT, S-glukos, S-fosfat och S-triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser >17 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (>232 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade inte montelukast fertilitets- eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. I fertilitetsstudien på honråttor vid 200 mg/kg/dag (>69 gånger den kliniska systemiska exponeringen) noterades en lätt minskning i ungararnas kroppsvikt. I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontroldjur, en ökad incidens av ofullständig förbening vid systemisk exponering >24 gånger den kliniska systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga förändringar sågs hos råttor. Montelukast har visats passera placentarriären och utsöndras i bröstmjölk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m² hos mus respektive 30 000 mg/m² hos råttor), vilket är den högsta givna försöksdosen. Denna dos motsvarar 25 000 gånger den rekommenderade dagliga dosen hos vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

Montelukast visades inte vara fototoxiskt hos mus för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka >200 gånger baserat på systemisk exponering).

Montelukast var inte mutagent i *in vitro* och *in vivo* tester, ej heller tumörframkallande hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
cellulosa, mikrokristallin
låg substituerad hydroxipropylcellulosa (LH-11) (E 463)
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa (LF) (E 463)
hypromellos 6CPS (A)
titandioxid (E171)
makrogol 6000
gul järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Montelukast 10 mg tabletter är packade i blisterförpackning av polyamid/PVC/aluminium.

Förpackningsstorlek: Blister i förpackningar om 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 och 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45122

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-03-29/2016-11-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-27