

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Montelukast Viatris 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg montelukast som montelukastnatrium

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,003mg para-orange (E110)

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Blå, rund, bikonvex med fasad kant, filmdragerad tablett märkt "MO" över "10" på ena sidan och "M" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Viatris är indicerat för behandling av astma som tilläggsbehandling för patienter med lindrig eller måttlig kronisk astma som inte tillfredsställande kontrolleras med inhalationskortikosteroider och för vilka kortverkande betaagonister vid behov inte ger tillräcklig klinisk astmakontroll. Hos patienter för vilka Montelukast Viatris är indicerat för behandling av astma kan Montelukast Viatris också ge symtomatisk lindring av säsongsbunden allergisk rinit.

Montelukast är också indicerat som astmaprofylax, om den huvudsakliga astmatiska komponenten utgörs av konstriktion av luftrören orsakad av fysisk ansträngning.

Montelukast Viatris 10 mg filmdragerad tablett är indicerat för vuxna och ungdomar, 15 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Montelukast Viatris bör inte användas samtidigt med andra läkemedel som innehåller samma aktiva substans, montelukast.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av montelukast på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådas att fortsätta använda Montelukast Viatris även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrast astma.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre, och inte heller för patienter med nedsatt njurfunktion eller med lätt till medelsvår nedsatt leverfunktion. Data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Pediatrisk population

Ge inte Montelukast Viatris 10 mg filmdragerade tabletter till barn och ungdomar yngre än 15 år. Säkerhet och effekt för montelukast tabletter för barn yngre än 15 år har inte fastställts.

Andra farmaceutiska beredningsformer/styrkor av den aktiva substansen montelukast finns tillgängliga. För barn mellan 6-14 år kan 5 mg tuggtablett användas. För barn mellan 2-5 år kan 4 mg tuggtablett användas. För barn mellan 6 månader – 5 år kan 4 mg granulat användas.

Behandling med Montelukast Viatris i förhållande till andra astmabehandlingar.

När montelukast används som tilläggsbehandling till inhalationskortikosteroider, ska montelukast inte plötsligt ersätta behandling med inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Oral användning

Montelukast kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Patienterna ska uppmanas att aldrig använda oralt montelukast 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 beta-agonist för inhalation användas. Patienterna ska kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande beta-agonister.

Montelukast ska inte plötsligt ersätta behandling med inhalerade eller orala steroider.

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 bör läkare vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Patienter med acetylsalicylsyraulöst astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel även under behandlingen med montelukast då montelukast inte förändrar behovet av att undvika dessa läkemedel.

Neuropsykiatriska händelser såsom beteendeförändringar, depression och suicidalitet har rapporterats i alla åldersgrupper som tar montelukast (se avsnitt 4.8). Symtomen kan vara allvarliga och fortsätta om behandlingen inte avbryts. Behandlingen med montelukast bör därför avbrytas om neuropsykiatriska symtom uppstår under behandlingen. Patienter och/eller vårdgivare ska rådask att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffar.

Montelukast innehåller para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid profylax och 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 (etinylostradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

Arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) för montelukast minskade med cirka 40 % hos patienter som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 bör försiktighet iaktas speciellt hos barn vid samtidig administrering av montelukast och läkemedel som inducerar CYP 3A4, 2C8 och 2C9, bl.a. fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In vitro studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Dock visade data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (en testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8) att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Därför är montelukast förväntas inte nämnvärt påverka metabolismen av läkemedel som metaboliseras av detta enzym (t.ex. paklitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

In vitro studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8 och till en mindre omfattning 2C9 och 3A4. I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och gemfibrozil (en hämmare av både CYP2C8 och 2C9) ökade gemfibrozil den systemiska exponeringen av montelukast 4.4 faldigt. Ingen rutinmässig dosjustering av montelukast krävs vid samtidig administrering med gemfibrozil eller andra potenta hämmare av CYP2C8, men läkaren bör vara medveten om risken för en ökning av biverkningar.

In vitro-data har visat att kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner med mindre potenta hämmare av CYP 2C8 (t.ex. trimetoprim) inte är förutsett. Samtidig administrering av montelukast med itraconazol, en stark hämmare av CYP 3A4, resulterade i något 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 kohort-studier 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 Viatris ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

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

Montelukast Viatris 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. Dock har dåsigthet och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i följande kliniska studier:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med astma.
- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 400 vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med samtidig astma och säsongsbunden allergisk rinit.
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 barn (6-14 år) med astma.

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

Organsystem	Vuxna och ungdomar 15 år och äldre (två 12-veckorsstudier; 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	Buksmärtor	

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

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet listas efter organsystem och specifika biverkningar i tabellen nedan. Frekvenser har uppskattats från relevanta kliniska studier.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektion ¹	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 (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor ^s)	Mindre vanliga
	uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tic	Sällsynta

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
	hallucinationer, desorientering, självmordstankar och självmordsbeteende (suicidalitet), tvångssyndrom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss Syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4) Pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	diarré ² , illamående ² , kräkningar ²	Vanliga
	muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	förhöjda leverenzymvärden (ALAT och ASAT),	Vanliga
	hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och blandleverskada)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	utslag ²	Vanliga
	blåmärken, urtikaria, pruritus	Mindre vanliga
	angioödem,	Sällsynta
	erythema nodosum, erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, myalgi inkluderande muskelkramper	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	enures hos barn	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber ²	Vanliga
	asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga
*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥1/100, <1/10), Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000), Mycket sällsynta (<1/10 000) (1) 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. (2) Denna biverkning, rapporterad som Vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som Vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier. § Frekvens: Sällsynta		

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Akut överdosering med montelukast har rapporterats sedan preparatet godkänts för försäljning och vid kliniska studier. Bland dessa finns rapporter om vuxna och barn som tagit doser upp till 1 000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna och hos barn. Inga biverkningar förekom i de flesta överdoseringsrapporterna.

Symtom på överdosering

De vanligaste biverkningarna överensstämmer med säkerhetsprofilen för montelukast och utgörs av buksmärta, sömnhet, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet.

Hantering av överdosering

Ingen specifik information finns tillgänglig angående behandling vid överdosering 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 (LTC₄, LTD₄ och LTE₄) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga proastmatiska substanser binder sig vid cysteinylleukotrien (CysLT)-receptorer. CysLT typ-1 (CysLT₁) receptorn finns i människans luftvägar (inklusive luftvägarnas glatta muskulatur och luftvägsmakrofager) och på andra proinflammatoriska celler (bl.a. eosinofiler och vissa myeloida stamceller). CysLT har satts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk snuva. Leukotrienmedierade effekter vid astma utgörs av bronkkonstriktion, slemavsöndring, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler. Vid allergisk snuva frisläpps CysLT efter allergenexponering i samband med reaktioner i nässlemhinnan under så väl tidig som sen fas, och associeras med symtom på allergisk snuva. Man har påvisat att intranasal stimulering med CysLT ökar motståndet i de näsans luftvägar och ger symtom på nasal obstruktion.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett medel som verkar efter oralt intag och som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhalation av LTD₄ i doser som inte är högre än 5 mg. Bronkdilatation konstaterades inom 2 timmar efter administration genom munnen. Den bronkdilaterande effekten av betaagonister var additiv till den effekt som montelukast åstadkom. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion som förorsakades av antigenprovokation. Montelukast minskade antalet eosinofiler i perifert blod hos vuxna patienter och barn jämfört med placebo. I en separat studie minskade montelukast signifikant mängden eosinofiler i luftvägarna (då sputum mättes) och i det perifera blodet, samtidigt som den kliniska kontrollen av astman förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna jämfördes montelukast 10 mg en gång dagligen med placebo och signifikanta förbättringar konstaterades i morgon- FEV_1 -värdet (10,4 % vs 2,7 % ändring jämfört med utgångsvärdet), och i toppflödes hastigheten på förmiddagen (peak expiratory flow rate=PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min ändring jämfört med utgångsvärdet) samt en signifikant minskning av den totala användningen av betaagonister (-26,1 % vs -4,6 % ändring jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen av astmasymtomen som patienterna själv rapporterade dagtid och nattetid var också signifikant bättre än för placebo.

Studier som gjorts med vuxna patienter visade att montelukast kan öka den kliniska effekten av inhalationskortikosteroider (den procentuella ändringen från utgångsvärdet för inhalationsbeklometason och montelukast vs beklometason, motsvarande FEV_1 -värden: 5,43 % vs 1,04 %; användningen av betaagonister: -8,70 % vs 2,84 %). Vid jämförelse med inhalationsbeklometason (200 µg två gånger dagligen givet med spacer) gav montelukast en snabbare initialrespons, trots att beklometason under hela den 12 veckor långa studien gav en genomsnittligt högre behandlingseffekt (procentuell FEV_1 -ändring jämfört med utgångsvärdet för montelukast vs beklometason: 7,49 % vs 13,3 %; användning av betaagonist: -28,28 % vs -43,89 %). Jämfört med beklometason var det emellertid en högre procentuell andel av patienterna som behandlades med montelukast som uppnådde liknande kliniskt svar (50 % av patienterna som behandlades med beklometason uppnådde en förbättring på FEV_1 -värdet på ungefär 11 % eller mera jämfört med utgångsvärdet, medan cirka 42 % av patienterna som behandlades med montelukast uppnådde samma svarsprocent).

En klinisk studie har utförts för att bedöma hur montelukast påverkar symtomatisk behandling av säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna astmapatienter i åldern 15 år eller äldre och som samtidigt hade säsongsbunden allergisk rinit. I denna studie gavs montelukasttabletter (10 mg) en gång dagligen, och denna medicinerings uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av värdet för Daily Rhinitis Symptoms (dagliga snuvsymtom) jämfört med placebo. Daily Rhinitis Symptoms-skalan utgör ett genomsnitt av de dagliga nässymtompoängen (medeltalet för täppt näsa, nässekret, nysning, klåda i näsan) och symtomskalan för symtom nattetid (medelvärde för nästäppa vid uppvaknande, svårigheter att somna in samt uppvakningar nattetid). Patienters egen och läkares övergripande bedömningen av den allergiska snuvan uppvisade signifikant förbättring jämfört med placebo. Bedömningen av effekten mot astma utgjorde inte det primära provningsmålet i denna studie.

I en 8-veckors studie med barn, 6 till 14 års ålder, 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 beta-agonist (-11,7% vs +8,2% jämfört med utgångsvärdet).

I en 12 veckor lång studie med vuxna patienter påvisades en signifikant minskning av bronkkonstriktionen som inducerades av motion (exercise-induced bronchoconstriction = EIB) (maximalreduktion av FEV_1 -värdet på 22,33 % för patienter som fick montelukast vs 32,40 % för dem som fick placebo; tiden till återhämtning till ett värde inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 var 44,22 min vs 60,64 min). Denna effekt var konstant under hela den 12 veckor långa studieperioden. Minskningen i EIB kunde också påvisas i en korttidsstudie hos pediatrika patienter (maximalreduktion i FEV_1 -värdet 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning till ett värde 5 % inom utgångsvärdet för FEV_1 17,76 min vs 27,98 min). Denna effekt demonstrerades i slutet av doseringsintervallet en gång dagligen i båda studierna.

För acetylsalicylsyrakänsliga astmapatienter som samtidigt tog inhalationskortikosteroider och/eller orala kortikosteroider resulterade behandling med montelukast jämfört med placebo i en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV_1 8,55 % vs -1,74 % förändring jämfört med utgångsvärde och en reduktion av den totala användningen av betaagonister -27,78 % vs 2,09 % förändring jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter oral administrering. För den filmdragerade 10 mg-tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration ($C_{\max}$) 3 timmar ($T_{\max}$) efter administrering till vuxna i fastande tillstånd. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 64 %. Den orala biotillgängligheten och $C_{\max}$ påverkas inte av en standardmåltid. Säkerhet och effekt påvisades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg-tabletten gavs oberoende av tidpunkt för födointag.

För tuggtabletten 5 mg uppnås $C_{\max}$ inom 2 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 för montelukast vid steady state är i genomsnitt 8–11 liter. Studier på råtta med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal passage över blod-hjärnbarriären. Vidare var koncentrationen av radioaktivt märkt material minimal i alla andra vävnader 24 timmar efter administrering.

Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser kunde plasmakoncentrationer för montelukastmetaboliterna inte uppmätas vid steady-state hos vuxna och barn.

Cytokrom P450 2C8 är det viktigaste enzymet i metabolismen av montelukast. Dessutom CYP 3A4 och 2C9 kan ha ett mindre bidrag, men itakonazol, en hämmare av CYP 3A4, visades inte ändra farmakokinetiska variabler för montelukast hos friska försökspersoner som fick 10 mg montelukast dagligen. Baserat på in vitro-resultat i humana levermikrosomer, hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till den terapeutiska effekten av montelukast är minimal.

Eliminering

Plasmaclearance av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en oral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i feces samlad under 5 dagar och < 0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av oral 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 lätt till medelsvår leverfunktionsnedsättning. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har inte gjorts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan, torde någon dosjustering inte behövas för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data om montelukast hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score > 9).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i ALT, glukos, fosfat och triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser som genererade > 17 gånger systemisk exponering 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 ungarnas kroppsvikt. I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontrolldjur, 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 placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk 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 råtta), 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:

mikrokristallin cellulosa

Mannitol

kroskarmellosnatrium

magnesiumstearat

natriumlaurylsulfat

kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettdragering:

polydextros

titandioxid (E171)

hypromellos

triacetin

indigokarmin aluminiumlack (E132)

makrogol 400

para-orange aluminiumlack (E110)

makrogol 8000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminiumblistar i kartonger i förpackningsstorlekarna 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter.

Aluminium/Aluminiumblistar i kartonger i förpackningsstorlekarna 28 x 1 filmdragerade tabletter.

Polypropen tablettbehållare med polyetenlock och torkmedel av kiselgel innehållande 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 och 500 filmdragerade tabletter.

Polyeten (HDPE) burk med polypropenlock med vadd som har aluminiuminduktionstätning och torkmedel av kiselgel innehållande 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42253

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-03/2013-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMEN

2025-01-31