

 6. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Montelukast ”Accord Healthcare”, filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 27507

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Montelukast ”Accord Healthcare”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 10,4 mg montelukastnatrium svarende til 10 mg montelukast.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: 130,95 mg laktosemonohydrat pr. tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet.

7,9 x 7,9 mm beige, bikonveks, filmovertrukket tablet med rundede kanter, præget med “M10” på den ene side, glat på den anden side.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Montelukast ”Accord Healthcare” 10 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af astma som tillægsbehandling hos patienter med mild til moderat vedvarende astma, hvor der ikke er opnået tilstrækkelig kontrol ved hjælp af inhalations­kortikosteroider, og hvor korttidsvirkende β-agonister “efter behov” ikke giver tilstrækkelig klinisk astmakontrol. Hos de astmatiske patienter, hvor Montelukast ”Accord Healthcare” 10 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af astmaen, kan Montelukast ”Accord Healthcare” 10 mg filmovertrukne tabletter også give symptomatisk lindring ved sæsonbetinget allergisk rhinitis.

 Montelukast ”Accord Healthcare” er også indiceret til forebyggelse af astma, hvor den dominerende årsag er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering**:**

Den anbefalede dosis til unge og voksne fra 15 år og ældre med astma eller astma og samtidig sæsonbetinget allergisk rhinitis er én tablet à 10 mg dagligt taget om aftenen.

Generelle anbefalinger:

Den terapeutiske effekt af Montelukast ”Accord Healthcare” på astmakontrolparametre indtræder inden for en dag. Montelukast ”Accord Healthcare” kan tages med eller uden mad. Patienter bør tilrådes at fortsætte med at tage Montelukast ”Accord Healthcare”, selv hvis deres astma er under kontrol, samt i perioder, hvor astmaen forværres. Montelukast ”Accord Healthcare” må ikke anvendes sammen med andre lægemidler, som indeholder det samme aktive stof, montelukast.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre eller hos patienter med nyreinsufficiens eller let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion. Dosis er den samme for mandlige og kvindelige patienter.

*Behandling med Montelukast ”Accord Healthcare” i relation til anden astmabehandling*:

Montelukast ”Accord Healthcare” kan tilføjes til en patients eksisterende behandlings­regimen.

Inhalationskortikoider:

Behandling med Montelukast ”Accord Healthcare” kan anvendes som tillægsbehandling hos patienter, når inhalationskortikosteroider plus kortvirkende β-agonister “efter behov” giver utilstrækkelig klinisk kontrol. Inhalationskortikosteroider må ikke brat erstattes af Montelukast ”Accord Healthcare” (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Montelukast ”Accord Healthcare” må ikke gives til børn under 15 år. Sikkerhed og virkning af Montelukast ”Accord Healthcare” til børn under 15 år er ikke blevet fastslået.

5 mg tyggetabletter fås til børn i alderen 6 til 14 år.

4 mg tyggetabletter fås til børn i alderen 2 til 5 år.

Administration:

Oral anvendelse

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter skal informeres om, at de aldrig bør anvende oral montelukast til behandling af akutte astmaanfald, og at de skal sørge for at have deres sædvanlige, tilstrækkelige nødmedicin til rådighed til dette formål. Hvis der opstår et akut astmaanfald, bør der anvendes en korttidsvirkende inhaleret β-agonist. Patienter bør hurtigst muligt søge rådgivning hos deres læge, hvis de har større behov for korttidsvirkende inhalerede β-agonister end sædvanligt.

Inhalationskortikosteroider eller orale kortikosteroider må ikke brat erstattes af Montelukast.

Der foreligger ingen data, som viser, at orale kortikosteroider kan reduceres, når montelukast gives samtidig.

I sjældne tilfælde kan patienter, der behandles med anti-astmastoffer, herunder montelukast, få symptomer på systemisk eosinofili, nogle gange med kliniske tegn på vaskulitis svarende til Churg-Strauss syndrom, en tilstand, der ofte behandles med systemiske kortikosteroider. Disse tilfælde er nogle gange blevet sat i forbindelse med reduktion eller seponering af oral kortikosteroidbehandling. Selv om en kausal forbindelse med leukotrien-receptorantagonister ikke er blevet fastslået, bør læger være opmærksomme på eosinofili, vaskulitisk udslæt, forværrede pulmonale symptomer, kardielle komplikationer og/eller neuropati hos patienterne. Patienter, der udvikler disse symptomer, bør revurderes, og deres behandlingsregimener evalueres.

Behandling med montelukast ændrer ikke ved, at patienter med aspirin-sensitiv astma skal undgå at tage aspirin og andre nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler.

**Neuropsykiatriske hændelser som f.eks. adfærdsændringer, depression og suicidal adfærd er indberettet hos alle aldersgrupper, der tager montelukast (se pkt. 4.8). Symptomerne kan være alvorlige og fortsætte, hvis behandlingen ikke seponeres.**

**Derfor skal behandlingen med montelukast seponeres, hvis der opstår neuropsykiatriske symptomer under behandlingen.**

**Patienter og/eller omsorgsgivere skal informeres om at være opmærksomme på neuropsykiatriske hændelser og instrueres i at underrette lægen, hvis disse adfærdsændringer forekommer.**

*Advarsel om hjælpestoffer:*

Dette lægemiddel indeholder laktosemonohydrat.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Montelukast kan administreres sammen med anden profylaktisk og kronisk rutinebehandling af astma. I lægemiddelinteraktionsundersøgelser havde den anbefalede kliniske dosis af montelukast ingen klinisk betydende effekt på farmakokinetikken af følgende lægemidler: theophyllin, prednison, prednisolon, orale kontraceptiver (ethinylestradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoxin og warfarin.

Arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) for montelukast faldt med ca. 40 % hos forsøgspersoner ved samtidig administration af phenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseres via CYP3A4, 2C8 og 2C9, bør der især hos børn udvises forsigtighed, når montelukast administreres samtidig med CYP3A4-induktorer, såsom phenytoin, phenobarbital og rifampicin.

In vitro-undersøgelser har vist, at montelukast er en potent CYP2C8-hæmmer. Data fra en klinisk lægemiddelinteraktionsundersøgelse med montelukast og rosiglitazon (et referencesubstrat, som er repræsentativt for lægemidler, der primært metaboliseres via CYP2C8) har dog vist, at montelukast ikke hæmmer CYP2C8 in vivo. Det forventes derfor ikke, at montelukast medfører en markant ændring af metaboliseringen af lægemidler metaboliseret via dette enzym (f.eks. paclitaxel, rosiglitazon og repaglinid).

*In vitro*-studier har vist, at montelukast er et substrat af CYP 2C8 og i mindre signifikant grad af 2C9 og 3A4. I et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med montelukast og gemfibrozil (en hæmmer af både CYP2C8 og 2C9) øgede gemfibrozil den systemiske eksponering for montelukast 4,4 gange. Rutinemæssig justering af montelukast-dosis er ikke nødvendig efter administration sammen med gemfibrozil eller andre potente CYP 2C8-hæmmere, men lægen bør være opmærksom på risikoen for en stigning i bivirkninger.

Baseret på *in vitro*-data forventes der ikke klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner med mindre potente CYP 2C8-hæmmere (f.eks. trimethoprim). Samtidig administration af montelukast og itraconazol, der er en kraftig CYP3A4-hæmmer, resulterede ikke i en signifikant stigning i den systemiske eksponering for montelukast.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

Dyreforsøg indikerer ikke skadelige virkninger med hensyn til graviditet eller fosterudvikling.

Tilgængelige data fra offentliggjorte prospektive og retrospektive kohorteundersøgelser, der vurderede større fødselsdefekter ved brug af montelukast til gravide kvinder, har ikke etableret en lægemiddelassocieret risiko. Tilgængelige undersøgelser har metodologiske begrænsninger, herunder lille stikprøvestørrelse, i nogle tilfælde retrospektiv dataindsamling og inkonsekvente sammenligningsgrupper.

Montelukast ”Accord Healthcare” bør kun anvendes under graviditet, såfremt det skønnes at være klart nødvendigt.

Amning

Forsøg med rotter har vist, at montelukast udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om montelukast/metabolitter udskilles i human modermælk.

 Montelukast ”Accord Healthcare” bør kun anvendes af ammende, såfremt det skønnes at være klart nødvendigt.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Montelukast påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er dog rapporteret om døsighed eller svimmelhed.

* 1. **Bivirkninger**

Montelukast er blevet evalueret i kliniske studier som følger:

* 10 mg filmovertrukne tabletter hos ca. 4000 voksne og unge astmapatienter (15 år og ældre).
* 10 mg filmovertrukne tabletter i ca. 400 voksne og unge astmapatienter (15 år og ældre) med sæsonbetinget allergisk rhinitis.
* 5 mg tyggetabletter hos ca. 1750 pædiatriske astmapatienter i alderen 6 til 14 år.

Følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger i kliniske studier er rapporteret som almindelige (1/100 til <1/10) hos astmapatienter behandlet med montelukast og forekom hyppigere end hos patienter behandlet med placebo:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Systemorganklasse* | *Voksne og unge patienter* *15 år og ældre**(to 12-ugers studier; n=795)* | *Børn**6 til 14 år**(et 8-ugers studie; n=201)**(to 56-ugers studier; n=615)* |
| *Nervesystemet* | Hovedpine | Hovedpine |
| *Mave-tarm-kanalen* | Mavesmerter |  |

Ved længerevarende behandling i kliniske forsøg med et begrænset antal patienter i op til 2 år for voksne og op til 12 måneder for børn og til 14 år ændrede sikkerhedsprofilen sig ikke.

Bivirkningstabel

Bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført nedenfor efter systemorganklasse og specifikke bivirkninger. Hyppighederne blev estimeret på grundlag af relevante, kliniske forsøg.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Systemorganklasse* | *Bivirkning* | *Hyppighedskategori\** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektion i øvre luftveje† | Meget almindelig  |
| Blod og lymfesystem | Øget blødningstendens | Sjælden  |
| Trombocytopeni | Meget sjælden |
| Immunsystemet | Hypersensitivitetsreaktioner inklusive anafylaksi | Ikke almindelig |
| Hepatisk eosinofilinfiltration | Meget sjælden  |
| Psykiske forstyrrelser | Abnorme drømme inklusive mareridt, søvnløshed, somnambulisme, angst, ophidselse med aggressiv adfærd eller fjendtlighed, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastløshed, tremor§) | Ikke almindelig  |
| Opmærksomhedsforstyrrelser, svækket hukommelse, tics | Sjælden  |
| Hallucinationer, desorientering, selvmordstanker og -adfærd (suicidal adfærd), tvangssymptomer, dysfemi | Meget sjælden |
| Nervesystemet | Svimmelhed, døsighed, paræstesi/hypæstesi, kramper | Ikke almindelig |
| Hjerte | Palpitations  | Sjælden  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Epistaxis  | Ikke almindelig  |
| Churg-Strauss Syndrom (CSS) (se pkt. 4.4), pulmonal eosinofili | Meget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Diarre‡, kvalme‡, opkastning‡ | Almindelig |
| Mundtørhed, dyspepsi  | Ikke almindelig |
| Lever og galdeveje | Forhøjet niveau af serumtransaminaser (ALAT, ASAT) | Almindelig |
| Hepatitis (herunder cholestatisk, hepatocellulær og blandet leverskade) | Meget sjælden |
| Hud og subkutane væv | Udslæt‡ | Almindelig  |
| Blå mærker, urticaria, pruritus | Ikke almindelig |
| Angioødem | Sjælden  |
| Erythema nodosum, erythema multiforme  | Meget sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi, myalgi, herunder muskelkramper | Ikke almindelig |
| Nyrer og urinveje | Enuresis hos børn | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Pyreksi‡ | Almindelig  |
| Asteni/træthed, utilpashed, ødem | Ikke almindelig |
| \*Hyppighedskategori: Defineret for hver bivirkning på baggrund af den indberettede forekomst i databasen med kliniske forsøg: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000).† Denne bivirkning, som blev rapporteret som meget almindelig hos patienter, som fik montelukast, blev også rapporteret som meget almindelig hos patienter, der fik placebo i kliniske studier. ‡ Denne bivirkning, som blev rapporteret som almindelig hos patienter, som fik montelukast, blev også rapporteret som almindelig hos patienter, der fik placebo i kliniske studier.§ Hyppighedskategori: Sjælden |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

I studier med patienter med kronisk astma er montelukast blevet administreret i doser på op til 200 mg/dag til voksne patienter i 22 uger og i korttidsstudier i doser på op til 900 mg/dag i ca. 1 uge uden klinisk betydende bivirkninger.

Efter markedsføringen er der rapporteret om akut overdosering ved anvendelse og i kliniske undersøgelser med montelukast. Dette omfatter rapporter om voksne og børn med en dosis på helt op til 1.000 mg (ca. 61 mg/kg for et 42 måneder gammelt barn). De kliniske og laboratoriemæssige fund svarede til sikkerhedsprofilen hos voksne og pædiatriske patienter. I størstedelen af de rapporterede tilfælde af overdosering var der ingen bivirkninger.

Symptomer på overdosering

De hyppigst forekommende bivirkninger svarede til sikkerhedsprofilen for montelukast og omfattede abdominalsmerter, somnolens, tørst, hovedpine, opkastning og psykomotorisk hyperaktivitet.

Behandling af overdosering

Der foreligger ingen specifik information om behandling af overdosering af montelukast.

Det vides ikke, om montelukast kan dialyseres ved peritoneal- eller hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Leukotrienreceptorantagonist. ATC-kode: R03D C03.

Virkningsmekanisme

Cysteinylleukotrienerne (LTC4, LTD4, LTE4) er potente inflammatoriske eicosanoider, som frigøres fra forskellige celler, herunder mastceller og eosinofiler. Disse vigtige proastmatiske mediatorer binder sig til cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT). CysLT type-1 (CysLT1) receptoren findes i de humane luftveje (herunder i luftvejenes glatmuskelceller og luftvejsmakrofager) og på andre pro-inflammatoriske celler (herunder eosinofile og visse myeloide stamceller). Der er blevet foretaget en patofysiologisk korrelation mellem CysLT’er og astma og allergisk rhinitis. Ved astma omfatter leukotrienmedierede virkninger bronkokonstriktion, slimsekretion, vaskulær permeabilitet og eosinofilrekruttering. Ved allergisk rhinitis frigøres CysLT’er fra næseslimhinden efter allergen eksponering både under reaktioner i den tidlige og sene fase og er forbundet med symptomer på allergisk rhinitis. Det er påvist, at intranasal provokation med CysLT’er øger den nasale luftvejsmodstand og symptomer på nasal obstruktion.

Farmakodynamisk virkning

Montelukast er et oralt aktivt stof, der binder sig til CysLT1-receptoren med stor affinitet og selektivitet. I kliniske undersøgelser hæmmer montelukast bronkokonstriktion på grund af inhaleret LTD4 ved doser helt ned til 5 mg. Bronkodilatation blev observeret inden for 2 timer efter oral administration. Den bronkodilatationseffekt, der forårsagedes af en β-agonist, var additiv til den, der forårsagedes af montelukast. Behandling med montelukast hæmmede både den tidlige og den sene fase af bronkokonstriktionen ved antigen belastning. Sammenlignet med placebo nedsatte montelukast eosinofiler i det perifere blod hos voksne og børn. I et separat studie nedsatte behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvejene (målt i sputum) og i perifert blod og forbedrede den kliniske astmakontrol.

Klinisk virkning og sikkerhed

I studier med voksne udviste 10 mg montelukast én gang dagligt signifikant forbedring i morgen- FEV1 i sammenligning med placebo (10,4 % versus 2,7 % ændring fra baseline) samt i morgenekspiratorisk peak-flow-hastighed (PEFR) (24,5 l/min versus 3,3 l/min ændring fra baseline) og et signifikant fald i total β-agonist-anvendelse (-26,1 % versus -4,6 % ændring fra baseline). Forbedring i patientrapporteret dag- og natastmasymptom-score var signifikant bedre end med placebo.

Kliniske studier med voksne patienter demonstrerede montelukasts evne til at supplere den kliniske effekt af inhalationskortikosteroider (%-ændring fra baseline for inhalationsbeclomethason plus montelukast versus beclomethason, henholdsvis for FEV1: 5,43 % versus 1,04 %; β-agonist-anvendelse: -8,70 % versus 2,64 %). I sammenligning med inhalationsbeclomethason (200 µg 2 gange dagligt med spacer) viste montelukast hurtigere initial respons, selvom beclomethason i 12-ugers studiet gav større gennemsnitlig behandlingseffekt (%-ændring fra baseline for montelukast versus beclomethason henholdsvis for FEV1: 7,49 % versus 13,3 %; β-agonistanvendelse: -28,28 % versus -43,89 %). Sammenlignet med beclomethason opnåede en høj procentdel af de patienter, der behandledes med montelukast, imidlertid tilsvarende klinisk respons (dvs. 50 % af patienterne behandlet med beclomethason opnåede en forbedring i FEV1 på ca. 11 % eller mere i forhold til baseline, mens ca. 42 % af patienterne behandlet med montelukast opnåede samme respons).

Der er blevet gennemført et klinisk studie for at evaluere montelukast som symptomatisk behandling af sæsonbetinget allergisk rhinitis hos voksne og unge astmapatienter fra 15 år og ældre med samtidig sæsonbetinget allergisk rhinitis. I dette studie viste montelukast 10 mg tabletter administreret én gang dagligt en statistisk signifikant forbedring i daglig rhinitis-symptomscore, sammenlignet med placebo. Den daglige rhinitis-symptomscore er gennemsnittet af nasalsymptomscore i dagtimerne (gennemsnit af nasal kongestion, rhinoré, nysen, næsekløe) og natlig symptomscore (gennemsnit af nasal kongestion ved opvågning, besvær med at falde i søvn og opvågninger i løbet af natten). Globale evalueringer af allergisk rhinitis af patienter og læger viste signifikant forbedring i sammenligning med placebo. Evalueringen af effekten på astma var ikke et primært mål i dette studie.

I et 8-ugers studie med pædiatriske patienter i alderen 6 til 14 år forbedrede montelukast 5 mg én gang dagligt signifikant respirationsfunktionen (FEV1 8,71 % vs. 4,16 % ændring fra baseline; morgen-PEFR 27,9 l/min vs. 17,8 l/min ændring fra baseline) og nedsat behov for anvendelse af “efter behov”-β-agonister (-11,7 % vs. +8,2 % ændring fra baseline) sammenlignet med placebo.

Et 12-ugers studie med voksne viste signifikant reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion (maksimalt fald i FEV1 22,33 % for montelukast versus 32,40 % for placebo; tid til restitution til inden for 5 % af baseline FEV1 44,22 min versus 60,64 min). Denne effekt varede ved gennem alle 12 uger. Reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion blev også demonstreret i en korttidsundersøgelse med pædiatriske patienter (maksimalt fald i FEV1 18,27 % versus 26,11 %; tid til restitution til inden for 5 % af baseline FEV1 17,76 min versus 27,98 min). I begge studier blev effekten vist i slutningen af doseringsintervallet ved en dosis en gang dagligt.

Hos aspirinfølsomme astmapatienter, som samtidig fik inhalationskortikosteroider og/eller orale kortikosteroider, resulterede behandling med montelukast i signifikant forbedring i astmakontrollen (FEV1 8,55 % versus -1,74 % ændring fra baseline og fald i total brug af β-agonist-anvendelse -27,78 % versus 2,09 % ændring fra baseline) sammenlignet med placebo.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 *Absorption*

 Montelukast absorberes hurtigt efter oral administration. For 10 mg filmovertrukne tabletter nås den gennemsnitlige peak-plasmakoncentration (Cmax) 3 timer (Tmax) efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 64 %. Den orale biotilgængelighed og Cmax påvirkes ikke af et standardmåltid. Sikkerhed og effekt er påvist i kliniske forsøg, hvor den filmovertrukne 10 mg-tablet blev administreret uden hensyn til tidspunktet for fødeindtagelse.

 Ved 5 mg tyggetabletten nås Cmax 2 timer efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 73 % og falder til 63 % ved indtagelse af et standardmåltid.

*Distribution*

 Montelukast bindes mere end 99 % til plasmaproteiner. Montelukasts steady-state-distributionsvolumen er i gennemsnit 8-11 liter. Forsøg med radioaktivt mærket montelukast til rotter indikerer minimal distribution over blod-hjernebarrieren. Derudover var koncentrationerne af radioaktivt mærket materiale minimale i alle andre væv 24 timer efter administration af dosis.

*Biotransformation*

 Montelukast metaboliseres ekstensivt. I studier med terapeutiske doser er plasmakoncentrationer af montelukastmetabolitter ikke-detekterbare ved steady state hos voksne og børn.

Cytochrom P450 2C8 er det vigtigste enzym i biotransformationen af montelukast. Derudover spiller CYP 3A4 og 2C9 muligvis en mindre rolle, selv om det er blevet vist, at itraconazol, der er en CYP 3A4-hæmmer, ikke ændrer montelukasts farmakokinetiske variable hos sunde forsøgspersoner, som fik 10 mg montelukast dagligt. Baseret på *in vitro*-resultater i humane levermikrosomer, hæmmer terapeutiske plasmakoncentrationer af montelukast ikke cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metabolitter bidrager kun minimalt til den terapeutiske virkning af montelukast.

*Elimination*

 Montelukasts plasmaclearance er i gennemsnit 45 ml/min hos raske voksne. Efter en oral dosis af radioaktivt mærket montelukast blev 86 % af radioaktiviteten genfundet i fæcesindsamling efter 5 dage og <0,2 % blev genfundet i urinen. Sammenholdt med estimater af montelukasts orale biotilgængelighed indikerer dette, at montelukast og dets metabolitter næsten udelukkende udskilles via galden.

*Patientkarakteristika*

 Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering ved ældre patienter eller patienter med let til moderat leverinsufficiens. Der er ikke udført studier af patienter med nedsat nyrefunktion. Da montelukast og dets metabolitter elimineres via galdevejene, er dosisjustering ikke nødvendig ved patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data vedrørende montelukasts farmakokinetik hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh score >9).

 Ved høje doser af montelukast (20 og 60 gange den anbefalede voksendosis) blev der observeret fald i plasmatheophyllinkoncentrationen. Denne effekt sås ikke ved den anbefalede dosis på 10 mg én gang dagligt.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksicitetsforsøg med dyr blev der observeret mindre, forbigående serum-biokemiske ændringer i ALAT, glucose, fosfor og triglycerider. Tegn på toksicitet hos dyr var øget spytsekretion, gastrointestinale symptomer, tynd afføring og ionubalance. Disse forekom ved doser, der betød en systemisk eksponering, som var mere en 17 gange højere end den systemiske eksponering ved klinisk dosis. Hos aber forekom bivirkningerne ved doser fra 150 mg/kg/dag (>232 gange den systemiske eksponering ved klinisk dosis). I dyreforsøg påvirkede montelukast ikke fertilitet eller reproduktionsevne ved systemisk eksponering >24 gange højere end den kliniske systemiske eksponering. Der sås et lille fald i afkommets kropsvægt i et fertilitetsstudie med hunrotter ved 200 mg/kg/dag (>69 gange den kliniske systemiske eksponering). I forsøg med kaniner sås højere forekomst af ukomplet ossifikation sammenlignet med gruppen med kontroldyr ved systemisk eksponering >24 gange større end den kliniske systemiske eksponering ved klinisk dosis. Der sås ingen abnormiteter hos rotter. Det er påvist, at montelukast passerer placentabarrieren og udskilles i modermælken hos dyr.

Der sås ingen dødsfald efter oral enkeltadministration af montelukastnatrium i doser på op til 5000 mg/kg hos mus og rotter (henholdsvis 15.000 mg/m2 og 30.000 mg/m2 hos mus og rotter), den maksimale testede dosis. Denne dosis svarer til 25.000 gange den anbefalede daglige dosis til voksne mennesker (baseret på en voksenpatientvægt på 50 kg).

Det er fastslået, at montelukast ikke er fototoksisk hos mus ved UVA, UVB eller synligt lysspektrum ved doser på op til 500 mg/kg/dag (ca. >200 gange baseret på systemisk eksponering).

Montelukast var hverken mutagent i in vitro- eller in vivo-undersøgelser eller tumorgent hos gnaverarter.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose (LH-11) (E 463)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hydroxypropylcellulose (LF) (E 463)

Hypromellose 6CPS (A)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 6000

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Montelukast 10 mg tabletter er pakket i OPA-Al-PVC/Al-blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: pakninger med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 og 200 tabletter i blister.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 47653

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. februar 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. november 2024