

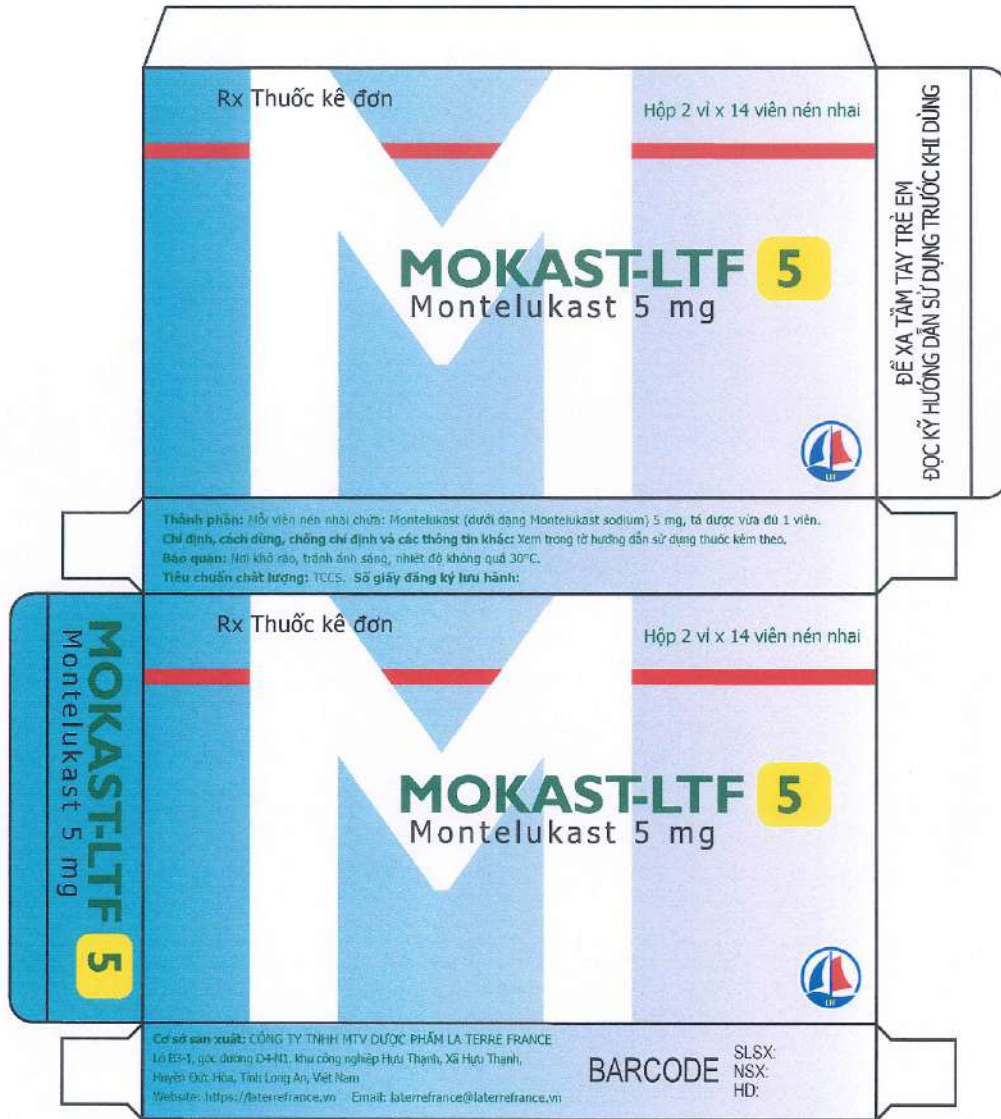
<https://trungtamthuoc.com/>

MOKAST-LTF 5

MẪU HỘP (2 vỉ x 14 viên)

Kích thước: 12,2 x 7,1 x 1,58 (cm)

Tỷ lệ: 80% kích thước thật



Long An, ngày 21 tháng 11 năm 2024

GIÁM ĐỐC



Đặng Hữu Phước Thịnh

<https://trungtamthuoc.com/>

MOKAST-LTF 5

MẪU HỘP (03 vỉ x 10 viên)

Kích thước: 12,2 x 5,7 x 2,12 (cm)

Tỷ lệ: 100% kích thước thật



Long An, ngày 21 tháng 11 năm 2024

GIÁM ĐỐC



Đặng Hữu Phước Thịnh

<https://trungtamthuoc.com/>

MOKAST-LTF 5

MẪU HỘP (05 vỉ x 10 viên)

Kích thước: 11,2 x 5,7 x 3,2 (cm)

Tỷ lệ: 90% kích thước thật



Long An, ngày 11 tháng 11 năm 2024

GIÁM ĐỐC



Đặng Hữu Phước Thịnh

<https://trungtamthuoc.com/>

MOKAST-LTF 5

MẪU vỉ 10 viên

Kích thước: 11,5 x 5,0 (cm)

Tỷ lệ: 100% kích thước thật



MOKAST-LTF 5

MẪU vỉ 14 viên

Kích thước: 11,5 x 6,4 (cm)

Tỷ lệ: 100% kích thước thật



Long An, ngày 21 tháng 11 năm 2024

GIÁM ĐỐC



Đặng Hữu Phước Thịnh



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MOKAST-LTF 5

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén nhai chứa:

Thành phần hoạt chất: Montelukast 5 mg (dưới dạng Montelukast sodium)

Thành phần tá dược: Butylhydroxytoluene, Red iron oxide, Croscarmellose sodium, Aspartame, Hương dâu, Magnesium stearate, Mannitol.

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén nhai.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn màu hồng, hai mặt khum, tron.

3. CHỈ ĐỊNH

MOKAST-LTF 5 được chỉ định cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi để dự phòng và điều trị hen phế quản mạn tính, bao gồm dự phòng cả các triệu chứng hen ban ngày và ban đêm, điều trị người hen nhạy cảm với aspirin, và dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức.

MOKAST-LTF 5 được chỉ định để làm giảm các triệu chứng ban ngày và ban đêm của viêm mũi dị ứng.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng: Dùng đường uống, nhai viên trước khi nuốt.

Liều lượng:

Trường hợp	Đối tượng	Liều lượng
Dự phòng và điều trị hen phế quản	Trẻ từ 6 - 14 tuổi	1 viên/lần/ngày, vào buổi tối.
	Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi	2 viên/lần/ngày, vào buổi tối.
Dự phòng hen do gắng sức	Trẻ từ 6 - 14 tuổi	1 viên, ít nhất 2 giờ trước khi tập luyện.
	Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi	2 viên, ít nhất 2 giờ trước khi tập luyện.
Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng theo mùa trên bệnh nhân hen phế quản	Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi	2 viên/lần/ngày, vào buổi tối.

Khuyến nghị chung:

Tác dụng điều trị của montelukast đối với các thông số kiểm soát hen suyễn đạt trong vòng một ngày. Bệnh nhân nên tiếp tục dùng montelukast ngay cả khi bệnh hen suyễn đã được kiểm soát, cũng như trong giai đoạn bệnh hen suyễn trở nên tồi tệ hơn.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, hoặc suy gan nhẹ đến trung bình. Không có dữ liệu dành cho bệnh nhân suy gan nặng. Liều dùng như nhau cho cả bệnh nhân nam và nữ.



Montelukast được sử dụng như một lựa chọn điều trị thay thế cho corticosteroid dạng hít liều thấp cho bệnh hen suyễn nhẹ, dai dẳng:

Montelukast không được khuyến cáo dùng đơn trị liệu ở những bệnh nhân bị hen dai dẳng vừa phải. Việc sử dụng montelukast như một lựa chọn điều trị thay thế cho corticosteroid dạng hít liều thấp cho trẻ em bị hen dai dẳng nhẹ chỉ nên được xem xét cho những bệnh nhân không có tiền sử cơn hen nghiêm trọng gần đây cần sử dụng corticosteroid đường uống và những trẻ đã được chứng minh không có khả năng sử dụng corticosteroid dạng hít. Hen dai dẳng nhẹ được định nghĩa là các triệu chứng hen suyễn nhiều hơn một lần một tuần nhưng ít hơn một lần một ngày, các triệu chứng về đêm nhiều hơn hai lần một tháng nhưng ít hơn một lần một tuần, chức năng phổi bình thường giữa các giai đoạn. Nếu không đạt được sự kiểm soát thỏa đáng bệnh hen khi tái khám (thường là trong vòng một tháng), cần bổ sung hoặc thay đổi liệu pháp chống viêm dựa trên các bước điều trị để đạt được kiểm soát hen. Bệnh nhân nên được đánh giá định kỳ để kiểm soát bệnh hen suyễn của họ.

Điều trị bằng montelukast liên quan đến các phương pháp điều trị hen suyễn khác:

Khi điều trị bằng montelukast như một liệu pháp bổ sung cho corticosteroid dạng hít, không nên thay thế đột ngột montelukast cho corticosteroid dạng hít.

Trẻ em

Không dùng viên nén nhai MOKAST-LTF 5 cho trẻ em dưới 6 tuổi. Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của viên nén nhai MOKAST-LTF 5 cho trẻ em dưới 6 tuổi.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn montelukast hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không sử dụng thuốc để điều trị cơn hen cấp. Nếu xuất hiện cơn hen cấp, nên sử dụng các thuốc giãn phế quản nhóm cường beta adrenergic dạng hít.

Không thay thế thuốc cho corticoid (dạng hít hoặc uống) một cách đột ngột.

Không nên giảm liều corticoid khi sử dụng phối hợp với montelukast.

Trong một số trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân đang điều trị với các thuốc chống hen kèm montelukast có thể xuất hiện tăng bạch cầu ưa acid, đi kèm triệu chứng lâm sàng của bệnh viêm mạch trong hội chứng Churg-Strauss. Mặc dù mối liên hệ nhân quả giữa các thuốc đối kháng thụ thể leukotrien với tình trạng trên chưa rõ. Bác sĩ điều trị nên được cảnh báo về nguy cơ tăng bạch cầu ưa acid, phát ban do viêm mạch, nặng thêm các triệu chứng trên phổi, biến chứng trên tim mạch, và/hoặc bệnh lý thần kinh xuất hiện trên bệnh nhân. Cần đánh giá lại bệnh nhân cũng như phác đồ điều trị của họ. Bệnh nhân có tiền sử hen do aspirin hoặc các NSAID khác nên tránh sử dụng aspirin hoặc NSAID trong thời gian điều trị montelukast.

Đã có báo cáo về các tác dụng thần kinh - tâm thần ở người bệnh dùng montelukast. Vì có các yếu tố khác có thể góp phần vào tác dụng này, nên vẫn chưa biết liệu tác dụng này có liên quan đến việc dùng thuốc hay không. Bác sĩ nên thảo luận các tác dụng bất lợi này với người bệnh và/hoặc người chăm sóc bệnh nhân.

Cảnh báo tá dược: Aspartame: là một nguồn phenylalanin. Bệnh nhân bị phenylketon niệu nên lưu ý rằng mỗi viên nhai MOKAST-LTF 5 chứa phenylalanin với lượng tương đương 1 mg phenylalanin mỗi liều.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri trên mỗi viên, tức là về cơ bản là "không chứa natri".



7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không ảnh hưởng trên sự phát triển bào thai. Các dữ liệu hiện có trên phụ nữ mang thai cho thấy không có mối liên hệ giữa việc sử dụng montelukast với các dị tật trên trẻ. Thuốc có thể sử dụng trong giai đoạn mang thai nếu đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ khả năng bài tiết của thuốc vào sữa mẹ. Thuốc có thể sử dụng trên phụ nữ cho con bú nếu đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích - nguy cơ.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc không ảnh hưởng lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân. Tuy nhiên, vẫn cần thận trọng đó đã ghi nhận trường hợp người bệnh xuất hiện các hiện tượng chóng mặt hoặc ngủ gà khi dùng thuốc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác:

Có thể dùng montelukast đồng thời với các liệu pháp điều trị khác trong dự phòng và điều trị dài hạn hen phế quản. Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, liều khuyến cáo lâm sàng của montelukast không có tác động quan trọng đến dược động học của các thuốc sau: theophylline, prednisone, prednisolone, các thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol/norethindrone 35/1), terfenadin, digoxin và warfarin.

Diện tích dưới đường cong (AUC) của montelukast giảm xấp xỉ 40 % ở các đối tượng dùng đồng thời với phenobarbital. Do montelukast được chuyển hóa bởi CYP 3A4, 2C8 và 2C9, nên cần thận trọng (đặc biệt ở trẻ em) khi sử dụng đồng thời montelukast với các thuốc cảm ứng CYP3A4, 2C8 và 2C9 như phenytoin, phenobarbital và rifampicin.

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy montelukast là chất ức chế mạnh CYP 2C8. Tuy nhiên, dữ liệu từ nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng liên quan đến montelukast và rosiglitazone (chất đại diện cho các thuốc chuyển hóa chủ yếu qua 2C8) chứng minh rằng montelukast không ức chế CYP2C8 *in vivo*. Vì vậy, montelukast không được dự đoán thay đổi đáng kể chuyển hóa của các thuốc chuyển hóa qua enzym này (ví dụ: paclitaxel, rosiglitazone và repaglinide).

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy montelukast là chất nền của CYP 2C8 và ở mức độ ít đáng kể hơn là chất nền của 2C9 và 3A4. Trong các nghiên cứu tương tác thuốc liên quan đến montelukast và gemfibrozil (là chất ức chế cả CYP 2C8 và 2C9), gemfibrozil làm tăng phơi nhiễm toàn thân của montelukast gấp 4,4 lần. Không yêu cầu điều chỉnh liều dùng của montelukast khi dùng đồng thời với gemfibrozil hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP 2C8 khác, nhưng bác sĩ cần thận trọng với nguy cơ tăng phản ứng có hại.

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, các tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng với các thuốc ức chế yếu CYP 2C8 (ví dụ: trimethoprim) không được dự đoán. Sử dụng đồng thời montelukast với itraconazol (chất ức chế mạnh CYP3A4) không làm tăng đáng kể phơi nhiễm toàn thân của montelukast.

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.



10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Thuốc dùng nạp tốt. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và không cần ngừng thuốc. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn tương đương với nhóm dùng giả dược.

Người lớn từ 15 năm tuổi trở lên bị hen

Đã đánh giá việc sử dụng thuốc trên khoảng 2600 người bệnh người lớn bị hen, từ 15 tuổi trở lên trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong hai nghiên cứu giống nhau, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với nhóm dùng giả dược trong 12 tuần, tác dụng không mong muốn liên quan tới thuốc ở $\geq 1\%$ người bệnh dùng montelukast và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm dùng giả dược chỉ là đau bụng và nhức đầu. Tỷ lệ các hiện tượng này không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh hai nhóm điều trị.

Tổng cộng trong các thử nghiệm lâm sàng có 544 người bệnh được điều trị bằng montelukast ít nhất là 6 tháng, 253 người cho tới một năm và 21 người cho tới 2 năm. Trên các trường hợp điều trị kéo dài, kinh nghiệm về các tác dụng ngoại ý được ghi nhận không có gì thay đổi.

Trẻ em từ 6 tuổi đến 14 tuổi bị hen

Đánh giá sử dụng thuốc trên khoảng 475 bệnh nhi bị hen, từ 6 tuổi tới 14 tuổi cho thấy độ an toàn của thuốc ở những bệnh nhi nói chung tương tự như ở nhóm người lớn dùng thuốc và giả dược.

Trong thử nghiệm lâm sàng 8 tuần có đối chứng placebo, tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc được ghi nhận ở $> 1\%$ người bệnh dùng thuốc và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm giả dược chỉ là nhức đầu. Tỷ lệ nhức đầu không có khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh hai nhóm điều trị.

Trong các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng lên sự tăng trưởng, thuộc tính an toàn trên các bệnh nhi này cũng tương tự như thuộc tính an toàn đã được mô tả trước đây của thuốc.

Tổng cộng trong các thử nghiệm lâm sàng có 263 bệnh nhi từ 6 tuổi đến 14 tuổi được điều trị bằng montelukast ít nhất là 3 tháng, 164 trẻ cho tới 6 tháng trở lên. Trên các trường hợp điều trị kéo dài, kinh nghiệm về các tác dụng ngoại ý được ghi nhận không có gì thay đổi.

Người lớn từ 15 năm tuổi trở lên bị viêm mũi dị ứng theo mùa

Đã có nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc trên 2.199 người bệnh trên 15 tuổi để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa trong các nghiên cứu lâm sàng. Dùng thuốc một lần mỗi ngày vào buổi sáng hoặc buổi chiều thường dung nạp tốt với thuộc tính an toàn tương đương với nhóm dùng giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng với nhóm dùng giả dược, các tác dụng không mong muốn không liên quan đến thuốc được ghi nhận ở $\geq 1\%$ người bệnh dùng thuốc và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu 4 tuần có đối chứng với nhóm dùng giả dược trên lâm sàng, độ an toàn phù hợp như ở các nghiên cứu kéo dài 2 tuần. Trong mọi nghiên cứu, tỷ lệ buồn ngủ tương tự như ở nhóm dùng giả dược.

Trẻ em từ 2 tuổi đến 14 tuổi bị viêm mũi dị ứng theo mùa

Đã có nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc trên 280 bệnh nhi 2-14 năm tuổi để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng placebo trong 2 tuần. Dùng thuốc một lần mỗi ngày vào buổi sáng hoặc buổi chiều thường dung nạp tốt với thuộc tính an toàn tương đương với nhóm giả dược. Trong nghiên cứu này, các tác dụng không mong muốn không liên quan đến thuốc được ghi nhận ở $\geq 1\%$ người bệnh dùng montelukast và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm giả dược.

Tác dụng không mong muốn (ADR) Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp



($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Rất thường gặp: Nhiễm trùng hô hấp trên.

Thường gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Gan, mật: tăng transaminase (ALT, AST).

Da và mô dưới da: phát ban.

Toàn thân: sốt.

Ít gặp

Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ.

Tâm thần: ác mộng, mất ngủ, mộng du, kích thích, lo âu, bồn chồn, kích động bao gồm hành vi phần khích hoặc thù địch, trầm cảm, tăng động.

Thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ, tăng/giảm nhận cảm, co giật.

Hô hấp: chảy máu cam.

Tiêu hóa: khô miệng, khó tiêu.

Da và mô dưới da: bầm tím, ngứa, mày đay.

Cơ, xương khớp: đau khớp, đau cơ bao gồm cơ cứng cơ (chuột rút).

Toàn thân: suy nhược/mệt mỏi, khó chịu, phù nề.

Hiếm gặp

Máu: tăng chảy máu.

Tâm thần: rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ.

Tim mạch: hồi hộp, tim đập nhanh.

Da và mô dưới da: phù mạch.

Rất hiếm gặp

Máu: tăng thâm nhiễm bạch cầu ưa acid ở gan.

Tâm thần: ảo giác, mất định hướng, ý nghĩ và hành vi tự sát.

Hô hấp: hội chứng Churg-Strauss, tăng bạch cầu ưa acid ở phổi.

Gan, mật: viêm gan (bao gồm viêm gan ứ mật, tổn thương gan dạng hỗn hợp và tổn thương tế bào gan).

Da và mô dưới da: hồng ban dạng nút, hồng ban đa dạng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Montelukast nhìn chung dung nạp tốt, tỉ lệ ADR chỉ gặp khoảng 1 % bệnh nhân. Tuy nhiên do những ảnh hưởng trên hệ tâm thần kinh (trầm cảm, lo âu, kích động, ý nghĩ và hành vi tự sát), nhà sản xuất khuyến cáo bệnh nhân nên được cảnh báo về các nguy cơ trên tâm thần. Hướng dẫn bệnh nhân liên lạc với nhân viên y tế nếu có thay đổi trên tâm trạng và hành vi. Bác sĩ điều trị cần đánh giá lợi ích nguy cơ của việc điều trị với montelukast trên các bệnh nhân có các triệu chứng tâm thần kinh.



Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Không quan sát thấy phản ứng có hại nghiêm trọng trên lâm sàng trong các nghiên cứu hen phế quản mạn tính, dùng montelukast với các liều lên tới 200 mg/ ngày ở bệnh nhân trưởng thành trong 22 tuần và trong các nghiên cứu ngắn hạn dùng liều lên tới 900 mg/ ngày trong khoảng 1 tuần.

Đã có ghi nhận về quá liều cấp tính với montelukast sau khi lưu hành thuốc ra thị trường và trong các nghiên cứu lâm sàng, bao gồm các báo cáo ở người trưởng thành và trẻ em với liều cao là 1.000 mg (xấp xỉ 61 mg/ kg ở trẻ 42 tháng tuổi). Các biểu hiện lâm sàng và kết quả xét nghiệm đều phù hợp với dữ liệu an toàn ở bệnh nhân trưởng thành và trẻ em. Không có báo cáo xảy ra phản ứng có hại trong đa số các trường hợp quá liều.

Các phản ứng có hại thường xảy ra nhất đều phù hợp với dữ liệu an toàn của montelukast và bao gồm đau bụng, buồn ngủ, khát, đau đầu, nôn và quá hiếu động tâm thần vận động.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Rửa dạ dày, cho uống than hoạt để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nếu quá liều. Chưa rõ liệu thuốc có thể được loại trừ bằng thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm tách máu hay không.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc đối vận thụ thể leukotrien.

Mã ATC: R03DC03

Các cys leukotrien (LTC, LTD, LTE₄) là các chất trung gian gây viêm mạnh được giải phóng từ các tế bào mast và các bạch cầu ưa acid. Thụ thể của các cysteinyl leukotrien loại 1 (CysLT) được tìm thấy trên các tế bào cơ trơn và đại thực bào đường hô hấp, các tế bào tiền viêm khác như bạch cầu ưa acid và một số tế bào gốc dạng tủy. Các cys leukotrien có mối liên quan đến cơ chế bệnh sinh của hen phế quản và viêm mũi dị ứng. Trong hen phế quản, khi được gắn với các thụ thể cysteinyl leukotrien trên đường hô hấp, các chất trung gian này gây co thắt phế quản, bài tiết dịch nhầy, tăng tính thấm thành mạch, tăng thâm nhiễm bạch cầu ưa acid. Trong viêm mũi dị ứng, các cys leukotrien được giải phóng từ lớp niêm mạc mũi sau khi tiếp xúc dị nguyên trong giai đoạn đầu và phản ứng pha muộn thường kèm với các triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng. Montelukast gắn chọn lọc và có ái lực cao với thụ thể CysLT, làm đối kháng, mất tác dụng gây co thắt phế quản của các cys leukotrien, giảm thâm nhiễm bạch cầu ưa acid do vậy có hiệu quả trong điều trị hen phế quản và viêm mũi dị ứng.

Montelukast dạng uống là chất có tính chống viêm, cải thiện được các thông số về viêm trong hen. Dựa vào các thử nghiệm về hóa sinh và dược lý, montelukast chứng tỏ có ái lực cao và có độ chọn lọc với thụ thể CysLT (tác dụng này trội hơn ở các thụ thể khác cũng quan trọng về dược lý, như các thụ thể prostanoid, cholinergic hoặc β -adrenergic). Montelukast ức chế mạnh các tác dụng sinh lý của LTC₄, LTD₄, LTE₄ tại thụ thể CysLT₁ mà không hề có tác dụng chủ vận.

Ở bệnh nhân hen, montelukast ức chế các thụ thể cysteinyl leucotriene ở đường thở chứng minh qua khả năng ức chế sự co thắt phế quản do hít LTD₄. Với các liều dưới 5 mg đã phong bế được sự co thắt phế quản do LTD₄. Montelukast gây giãn phế quản trong 2 giờ sau khi uống; những tác dụng này hiệp đồng với sự giãn phế quản nhờ dùng chất chủ vận β .



An toàn và hiệu quả lâm sàng

Trong các nghiên cứu ở người lớn, montelukast, 10 mg x 1 lần/ngày, so với giả dược, đã chứng minh sự cải thiện đáng kể FEV1 buổi sáng (thay đổi so với ban đầu: 10,4 % so với 2,7 %), tốc độ thở ra đỉnh AM (Peak expiratory flow rate - PEFr) (thay đổi so với ban đầu: 24,5 L/phút so với 3,3 L/phút), và giảm đáng kể việc sử dụng chất chủ vận beta (thay đổi so với ban đầu: -26,1 % so với -4,6 %). Sự cải thiện về điểm số các triệu chứng hen suyễn ban ngày và ban đêm do bệnh nhân báo cáo là tốt hơn đáng kể so với giả dược.

Các nghiên cứu ở người lớn đã chứng minh khả năng của montelukast làm tăng thêm tác dụng lâm sàng của corticosteroid dạng hít (% thay đổi so với ban đầu đối với beclomethasone dạng hít cộng với montelukast so với beclomethasone, tương ứng với FEV1: 5,43 % so với 1,04 %; sử dụng chất chủ vận beta: -8,70 % so với 2,64 %). So với beclomethasone dạng hít (200 µg hai lần mỗi ngày với thiết bị đệm), montelukast cho thấy đáp ứng ban đầu nhanh hơn, mặc dù trong 12 tuần nghiên cứu, beclomethasone cho hiệu quả điều trị trung bình cao hơn (% thay đổi so với ban đầu đối với montelukast so với beclomethasone, tương ứng với FEV1: 7,49 % so với 13,3 %; sử dụng chất chủ vận beta: -28,28 % so với -43,89 %). Tuy nhiên, so với beclomethasone, một tỷ lệ cao bệnh nhân được điều trị bằng montelukast đạt được các đáp ứng lâm sàng tương tự (ví dụ: 50 % bệnh nhân được điều trị bằng beclomethasone đạt được sự cải thiện FEV1 khoảng 11 % trở lên so với ban đầu, trong khi khoảng 42 % bệnh nhân được điều trị bằng montelukast đạt được cùng đáp ứng).

Trong một nghiên cứu kéo dài 8 tuần ở bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi, montelukast 5 mg x 1 lần/ngày, so với giả dược, cải thiện đáng kể chức năng hô hấp (thay đổi so với ban đầu: FEV1 8,71 % so với 4,16 %; AM PEFr 27,9 L/phút so với 17,8 L/phút) và giảm sử dụng chất chủ vận beta "khi cần thiết" (thay đổi so với ban đầu: -11,7 % so với + 8,2 %).

Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tháng so sánh hiệu quả của montelukast với fluticason dạng hít trong việc kiểm soát hen suyễn ở bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi bị hen dai dẳng nhẹ, montelukast không kém fluticason trong việc tăng tỷ lệ số ngày không hen suyễn (Rescue-free days - RFDs), mục tiêu chính của quá trình. Tính trung bình trong thời gian điều trị 12 tháng, tỷ lệ số ngày không suyễn (RFDs) tăng từ 61,6 lên 84,0 ở nhóm montelukast và từ 60,9 lên 86,7 ở nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm về LS trung bình đối với tăng tỷ lệ số ngày không hen (RFDs) là có ý nghĩa thống kê (-2,8 với khoảng tin cậy - CI 95 % của -4,7; -0,9), nhưng trong giới hạn được xác định trước là không kém về mặt lâm sàng.

Cả montelukast và fluticason cũng cải thiện việc kiểm soát hen suyễn trên các thay đổi thứ yếu được đánh giá trong thời gian điều trị 12 tháng:

*FEV1 tăng từ 1,83 L lên 2,09 L ở nhóm montelukast và từ 1,85 L lên 2,14 L ở nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm về LS trung bình đối với tăng FEV1 là -0,02 L với CI 95 % của -0,06; 0,02. Mức tăng trung bình so với ban đầu trong % FEV1 dự đoán là 0,6 % ở nhóm điều trị montelukast và 2,7 % ở nhóm điều trị fluticason. Sự khác biệt về LS trung bình đối với sự thay đổi so với ban đầu trong % FEV1 dự đoán là đáng kể: -2,2 % với CI 95 % của -3,6; -0,7.

*Tỷ lệ số ngày sử dụng chất chủ vận beta giảm từ 38,0 xuống 15,4 ở nhóm montelukast và từ 38,5 xuống 12,8 ở nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm về LS trung bình đối với tỉ lệ số ngày sử dụng chất chủ vận beta là có ý nghĩa: 2,7 với CI 95 % của 0,9; 4,5.

*Tỷ lệ bệnh nhân lên cơn hen suyễn (cơn hen suyễn được định nghĩa là giai đoạn bệnh hen suyễn trở nên tồi tệ hơn cần điều trị bằng steroid đường uống, cần đến phòng khám bác sĩ, đến phòng cấp cứu hoặc nhập viện) là 32,2 ở nhóm montelukast và 25,6 ở nhóm fluticason; tỷ lệ chênh lệch (CI 95 %) là có ý nghĩa: bằng 1,38 (1,04; 1,84).



Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng corticosteroid toàn thân (chủ yếu là đường uống) trong thời gian nghiên cứu là 17,8 % ở nhóm montelukast và 10,5 % ở nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm về LS trung bình là có ý nghĩa: 7,3 % với CI 95 % của 2,9; 11,7.

Giảm đáng kể cơ thắt phế quản do gắng sức (Exercise-induced bronchoconstriction - EIB) được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần ở người lớn (giảm FEV1 tối đa 22,33 % đối với montelukast so với 32,40 % đối với giả dược; thời gian phục hồi trong 5 % của FEV1 ban đầu là 44,22 phút so với 60,64 phút). Hiệu quả này đồng nhất trong suốt 12 tuần nghiên cứu. Giảm EIB cũng được chứng minh trong một nghiên cứu ngắn hạn ở bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi (giảm tối đa ở FEV1 18,27 % so với 26,11 %; thời gian phục hồi 5 % của FEV1 ban đầu là 17,76 phút so với 27,98 phút). Hiệu quả trong cả hai nghiên cứu đã được chứng minh vào cuối khoảng thời gian dùng thuốc một lần mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân bị hen do nhạy cảm với aspirin được điều trị đồng thời với corticosteroid dạng hít và/hoặc uống, điều trị bằng montelukast, so với giả dược, dẫn đến cải thiện đáng kể trong việc kiểm soát hen (thay đổi so với ban đầu: FEV1 8,55 % so với -1,74 % và giảm tổng lượng sử dụng chất chủ vận beta -27,78 % so với 2,09 %).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Sau khi uống, montelukast hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong máu 3 - 4 giờ sau khi uống viên nén 10 mg. Sinh khả dụng đường uống của thuốc vào khoảng 58 - 66 % với viên nén 10 mg, thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc vào khoảng 8 - 11 lít. Thuốc liên kết với protein huyết tương 99 %. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy một lượng nhỏ thuốc qua được hàng rào máu - não.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan chủ yếu qua enzym CYP 2C8 và một phần qua CYP3A4 và CYP2C9.

Nghiên cứu *in vitro*, sử dụng microsom gan người, cho thấy cytochrome P450 3A, và 2C, làm xúc tác cho chuyển hóa của montelukast. Dựa vào các kết quả khác *in vitro* trên microsome gan người, thấy các nồng độ điều trị của montelukast trong huyết tương không ức chế các cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 hay 2D6.

Thải trừ: Độ thanh lọc của montelukast trong huyết tương là 45 mL/phút ở người lớn khỏe mạnh. Sau khi uống montelukast đánh dấu, 86 % chất đánh dấu được tìm thấy trong phân của tổng cộng 5 ngày và dưới 0,2 % thải qua nước tiểu. Điều này cùng với sự tính toán sinh khả dụng của montelukast dùng đường uống cho thấy montelukast và các chất chuyển hóa của thuốc được thải gần như hoàn toàn qua mật.

Trong nhiều nghiên cứu, thời gian bán thải trong huyết tương của montelukast là 2,7-5,5 giờ ở người trẻ tuổi khỏe mạnh. Dược động học của montelukast hầu như tuyến tính khi uống tới liều 50 mg. Không có sự khác biệt về dược động học khi uống thuốc vào buổi sáng hoặc tối. Khi uống 10 mg montelukast một lần trong ngày, hầu như rất ít tích lũy trong huyết tương (xấp xỉ 14 %).

Đặc điểm của các bệnh nhân:

Không cần thiết điều chỉnh liều ở người cao tuổi hoặc người suy giảm chức năng gan từ nhẹ tới trung bình. Chưa tiến hành nghiên cứu trên người bị tổn thương thận. Do montelukast và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua mật nên liều dùng ở bệnh nhân suy thận được dự đoán là không cần điều chỉnh. Không có dữ liệu dược động học của montelukast trên bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child - Pugh > 9).



Dạng montelukast liều cao (gấp 20 và 60 lần liều khuyến cáo ở người trưởng thành) làm giảm nồng độ theophylin trong huyết tương. Không quan sát thấy tác động này khi dùng liều khuyến cáo 10 mg/lần/ngày.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 2 vỉ Alu/Alu × 14 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 3 vỉ Alu/Alu × 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 5 vỉ Alu/Alu × 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.