

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NDP-MONTE 4

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nhai chứa:

Thành phần hoạt chất: Montelukast 4 mg
(Dưới dạng montelukast natri)

Thành phần tá dược: Mannitol, cellulose vi tinh thể 101, aspartam, crospovidon, natri croscarmellose, magnesi stearat, hypromellose, oxyd sắt đỏ, hương cherry.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén nhai, hình oval, màu hồng.

CHỈ ĐỊNH:

- Điều trị bệnh hen suyễn như là liệu pháp hỗ trợ ở những bệnh nhân hen dai dẳng mức độ nhẹ đến vừa mà không kiểm soát đầy đủ bằng corticosteroid dạng hít cũng như những bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ bệnh hen về mặt lâm sàng bởi các chất chủ vận beta tác dụng ngắn dùng khi cần thiết. Đối bệnh nhân hen được chỉ định dùng montelukast, montelukast còn có thể làm giảm triệu chứng viêm mũi dị ứng theo mùa.
- Dự phòng cơn hen trong trường hợp triệu chứng chủ yếu là co thắt phế quản do gắng sức.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều lượng:

Trẻ em từ 2 - 5 tuổi: nhai 1 viên/ ngày vào buổi tối.

Dự phòng cơn hen do gắng sức: nhai 1 viên/ lần, ít nhất 2 giờ trước khi luyện tập thể thao hay vận động mạnh để phòng ngừa cơn co thắt phế quản. Không dùng thêm bất cứ liều nào trong vòng 24 giờ sau liều trước đó.

Cách dùng:

Không dùng NDP-MONTE 4 trong cơn co thắt phế quản cấp.

Nhai viên thuốc rồi nuốt với nước, dùng thuốc lúc đói.

Khuyến cáo chung:

Hiệu lực điều trị của NDP-MONTE 4 dựa vào các thông số kiểm tra hen sẽ đạt trong một ngày. Cần dặn người nhà bệnh nhân cho bệnh nhân tiếp tục dùng NDP-MONTE 4 mặc dù cơn hen đã bị khống chế, cũng như trong các thời kỳ bị hen nặng hơn. Không dùng phối hợp NDP-MONTE 4 với các thuốc khác có cùng thành phần hoạt chất.

Không cần điều chỉnh liều cho trẻ suy thận, suy gan nhẹ và trung bình, hoặc cho từng giới tính.

Điều trị NDP-MONTE 4 liên quan với các thuốc chữa hen khác:

NDP-MONTE 4 có thể dùng phối hợp cho người bệnh đang theo các chế độ điều trị khác.

Giảm liều các thuốc phối hợp:

- Thuốc giãn phế quản: có thể thêm NDP-MONTE 4 vào các chế độ điều trị cho người bệnh chưa được kiểm soát đầy đủ chỉ bằng thuốc giãn phế quản. Khi có chứng cứ đáp ứng lâm sàng, thường sau liều đầu tiên, có thể giảm liều thuốc giãn phế quản nếu dung nạp được.



ph

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

- Corticosteroid dạng hít: cùng dùng NDP-MONTE 4 mang thêm lợi ích điều trị cho người bệnh đang dùng corticosteroid dạng hít. Có thể giảm liều corticosteroid nếu dung nạp được. Tuy nhiên liều corticosteroid phải giảm dần dần dưới sự giám sát của bác sĩ. Ở một số người bệnh, liều lượng corticosteroid dạng hít có thể rút khỏi hoàn toàn. Không nên thay thế đột ngột thuốc corticosteroid dạng hít bằng NDP-MONTE 4.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Chưa xác định được hiệu lực khi dùng NDP-MONTE 4 trong điều trị các cơn hen cấp tính. Vì vậy, không nên dùng NDP-MONTE 4 để điều trị cơn hen cấp. Người bệnh cần được dặn dò dùng cách điều trị thích hợp có sẵn.

Có thể phải giảm corticosteroid dạng hít dần dần dưới sự giám sát của bác sĩ, nhưng không được thay thế đột ngột corticosteroid dạng uống hoặc hít bằng NDP-MONTE 4.

Đã có báo cáo về các tác dụng thần kinh - tâm thần ở người bệnh dùng montelukast (xem tác dụng không mong muốn của thuốc). Vì có các yếu tố khác có thể góp phần vào các tác dụng này, nên vẫn chưa biết rõ liệu các tác dụng này có liên quan đến NDP-MONTE 4 hay không. Bác sĩ nên thảo luận các tác dụng bất lợi này với người bệnh và/ hoặc người chăm sóc bệnh nhân. Nên chỉ dẫn người bệnh và/ hoặc người chăm sóc bệnh nhân việc thông báo cho bác sĩ biết nếu các tác dụng này xảy ra.

Ở một số trường hợp hiếm người bệnh dùng các thuốc chống hen khác, bao gồm các thuốc đối kháng thụ thể leukotrien đã trải qua một hoặc một số hiện tượng sau: tăng bạch cầu ưa eosin, phát ban kiểu viêm mạch, triệu chứng hô hấp xấu đi, biến chứng tim và/ hoặc bệnh thần kinh có khi chẩn đoán là hội chứng Churg-Strauss, là viêm mạch hệ thống có tăng bạch cầu ưa eosin. Các trường hợp này đôi khi có liên quan tới sự giảm hoặc ngừng liệu pháp corticosteroid. Mặc dù chưa xác định được sự liên quan nhân quả với các chất đối kháng thụ thể leukotrien, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ lâm sàng khi dùng NDP-MONTE 4.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chỉ dùng montelukast khi mang thai khi thật cần thiết. Đã có báo cáo các trường hợp hiếm gặp là bị khuyến tật chi bẩm sinh ở con của các bà mẹ sử dụng montelukast khi mang thai. Phần lớn các bà mẹ này cũng dùng kèm theo các thuốc trị hen khác trong quá trình mang thai. Mỗi liên hệ nhân quả của các biến cố này với việc sử dụng montelukast chưa được xác lập.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ sự bài tiết của montelukast qua sữa mẹ. Vì thuốc này có thể bài tiết qua sữa mẹ, nên người mẹ cần thận trọng khi dùng montelukast trong thời kỳ cho con bú.

• Sử dụng cho trẻ em:

Montelukast đã được nghiên cứu trên bệnh nhi từ 6 tháng đến 14 tuổi. Chưa có nghiên cứu về tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi. Các nghiên cứu cho thấy montelukast không ảnh hưởng lên tỉ lệ phát triển của trẻ em.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Montelukast được dùng thường xuyên với các thuốc thường dùng khác trong dự phòng và điều trị mạn tính bệnh hen suyễn. Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc, thấy liều khuyến cáo trong điều trị của montelukast không có ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của các

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

thuốc sau: theophyllin, prednison, prednisolon, thuốc uống ngừa thai (ethinyl estradiol/norethindron 35/ 1), terfenadin, digoxin và warfarin.

Diện tích dưới đường cong trong huyết tương (AUC) của montelukast giảm xấp xỉ 40% ở những bệnh nhân khi dùng chung với phenobarbital. Do montelukast được chuyển hóa bởi CYP3A4, 2C8, và 2C9, cần thận trọng, đặc biệt ở trẻ em, khi phối hợp montelukast với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4, 2C8, 2C9, như phenytoin, phenobarbital và rifampicin.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy montelukast là chất ức chế mạnh CYP 2C8. Tuy nhiên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc với nhau trên lâm sàng của montelukast và rosiglitazon (là cơ chất đại diện cho các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8) lại cho thấy montelukast không ức chế CYP 2C8 *in vivo*. Do đó, montelukast không làm thay đổi quá trình chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua enzym này (ví dụ như paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid).

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy montelukast là một cơ chất của CYP 2C8, và ở mức độ ít quan trọng hơn là 2C9 và 3A4. Dữ liệu từ một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc trên lâm sàng với sự tham gia của montelukast và gemfibrozil (một chất ức chế cả CYP 2C8 và 2C9) cho thấy gemfibrozil tăng mức nồng độ trong máu của montelukast lên 4,4 lần. Không cần phải hiệu chỉnh liều thông thường của montelukast khi sử dụng đồng thời gemfibrozil hoặc các chất ức chế mạnh CYP2C8, tuy nhiên bác sĩ cần nắm được nguy cơ tăng tác dụng tăng tác dụng không mong muốn.

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, những tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng với các thuốc ức chế CYP 2C8 đã biết (như trimethoprim) không thể biết trước. Thêm vào đó, dùng đồng thời montelukast với itraconazol, một chất ức chế mạnh CYP 3A4 không làm tăng đáng kể nồng độ montelukast trong máu.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$):

Hô hấp: Viêm đường hô hấp trên

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$):

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Gan: Tăng nồng độ các transaminase trong huyết thanh (ALT, AST).

Da: Phát ban.

Toàn thân: Sốt.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$:

Miễn dịch: Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ.

Tâm thần: Mộng mị bất thường bao gồm ác mộng, mất ngủ, buồn ngủ, lo lắng, kích động bao gồm hành động hung hăng hoặc thù địch, tăng động (bao gồm dễ kích động, bồn chồn, rùng mình).

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm, co giật.

Hô hấp, ngực và trung thất: chảy máu cam.

Tiêu hóa: Khô miệng, khó tiêu.

Da: Bầm tím, mề đay, ngứa.

Cơ - xương: Đau khớp, đau cơ bao gồm chuột rút.

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

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1000$:

Máu và hệ bạch huyết: Tăng xu hướng chảy máu.

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

Tim: Đánh trống ngực.

Da: Phù mạch.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$:

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: Gan thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tâm thần: Ảo giác, mất phương hướng, có ý nghĩ và hành vi tự tử.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Hội chứng Churg - Strauss, bệnh phổi tăng bạch cầu ưa eosin.

Gan: Viêm gan (bao gồm ứ mật, tổn thương tế bào gan và tổn thương gan nhiều thành phần).

Da: Ban đỏ nốt, hồng ban đa dạng.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Dấu hiệu và triệu chứng:

Trong các nghiên cứu về hen mạn tính, dùng montelukast với liều mỗi ngày tới 200 mg cho người lớn trong 22 tuần và nghiên cứu ngắn ngày với liều tới 900 mg mỗi ngày, dùng trong khoảng một tuần, không thấy có phản ứng quan trọng trên lâm sàng.

Cũng có những báo cáo về ngộ độc cấp sau khi đưa thuốc ra thị trường và trong các nghiên cứu lâm sàng với montelukast. Các báo cáo này bao gồm cả ở trẻ em và người lớn với liều cao nhất lên tới 1000 mg (xấp xỉ 61 mg/kg ở 1 đứa bé 42 tháng tuổi). Những kết quả trong phòng thí nghiệm và trong lâm sàng phù hợp với tổng quan về độ an toàn ở người lớn và các bệnh nhi. Trong phần lớn các báo cáo về quá liều, không gặp các phản ứng có hại.

Những phản ứng hay gặp nhất cũng tương tự như dữ liệu về thuộc tính an toàn của montelukast bao gồm đau bụng, buồn ngủ, khát, đau đầu, nôn và tăng kích động.

Cách xử trí:

Không có thông tin đặc hiệu về điều trị quá liều montelukast. Chưa rõ montelukast có thể thâm tách được qua màng bụng hay lọc máu hay không.

THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể leukotrien.

Mã ATC: R03D C03

Các cysteinyl leukotrien (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), là những eicosanoid có tiềm năng gây viêm mạnh, được tiết ra từ nhiều loại tế bào, bao gồm tế bào mast và bạch cầu ưa eosin. Các chất trung gian quan trọng tiền hen này được gắn vào các thụ thể cysteinyl leukotrien ($CysLT_1$). Các thụ thể $CysLT$ type 1 ($CysLT_1$) được tìm thấy trong đường thở của người, bao gồm các tế bào cơ trơn và đại thực bào của đường thở và trong các tế bào tiền viêm khác (bao gồm bạch cầu ưa eosin và một số tế bào gốc tủy xương). $CysLT$ có liên quan với cơ chế sinh bệnh của hen và viêm mũi dị ứng. Trong bệnh hen, các tác dụng qua trung gian của leukotrien bao gồm một số tác dụng lên đường thở, như làm co thắt phế quản, tiết chất nhầy, tăng tính thấm mao mạch và huy động bạch cầu ưa eosin. Trong viêm mũi dị ứng, $CysLT$ được tiết từ niêm mạc mũi sau khi tiếp xúc với dị nguyên trong các phản ứng ở các pha nhanh và chậm và có liên quan tới các triệu chứng viêm mũi dị ứng. $CysLT$ trong mũi sẽ làm tăng sự cản trở đường thở và các triệu chứng tắc nghẽn ở mũi.

Montelukast dạng uống là có ái lực cao và tính chọn lọc với thụ thể $CysLT_1$. Ở bệnh nhân hen, montelukast ức chế các thụ thể cysteinyl leukotrien ở đường thở chứng minh qua khả năng ức chế sự co thắt phế quản do hít LTD_4 . Với các liều dưới 5 mg đã phong bế được sự co thắt phế quản do LTD_4 . 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 .

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Sau khi uống, montelukast hấp thu nhanh. Với viên nén nhai 4mg, nồng độ C_{max} đạt được 2 giờ sau uống đối với bệnh nhi 2-5 tuổi, uống thuốc lúc đói.

Phân bố:

Hơn 99% montelukast gắn kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố (V_d) trong trạng thái ổn định của montelukast là 8-11 lít. Nghiên cứu trên chuột cống với montelukast đánh

048-
Y
IN
IAM
CH

ph

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

dầu cho thấy thuốc rất ít phân bố qua hàng rào máu não. Hơn nữa, nồng độ của chất đánh dấu sau khi uống 24 giờ là tối thiểu trong tất cả các mô khác.

Chuyển hóa:

Montelukast chuyển hóa rất mạnh. Trong các nghiên cứu với liều điều trị, các nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa của montelukast không tìm thấy được trong trạng thái ổn định ở người lớn và trẻ em.

Cytochrom P450 2C8 là men gan chính trong quá trình chuyển hóa montelukast. Ngoài ra cytochrome P450 3A4 và 2C9 đóng góp 1 phần nhỏ trong chuyển hóa của montelukast, mặt dù itraconazol, một chất ức chế CYP 3A4 cũng không làm thay đổi được động học của montelukast ở những người khỏe mạnh dùng 10mg montelukast. Dựa vào các kết quả khác *in vitro* trên men 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 thải 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 thải trừ qua phân của tổng cộng 5 ngày và dưới 0,2% thải qua nước tiểu. Điều này ước tính 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.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nhẹ đến trung bình. Không có bằng chứng lâm sàng trên bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh >9). Với liều cao montelukast (gấp 20 và 60 lần của liều người lớn), đã giảm nồng độ theophyllin trong huyết tương. Tác dụng này không thấy ở liều 10mg montelukast mỗi ngày 1 lần.

ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT, QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vỉ x 7 viên; Hộp 4 vỉ x 7 viên; Hộp 2 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên.
Hộp 1 chai 30 viên.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9

ĐT: (028) 37422636

FAX: 84.28.37422635

930 C4, đường C, Khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2, Phường Thạnh Mỹ Lợi, Quận 2, TP. Hồ Chí Minh.

Ngày 24 tháng 06 năm 2019

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC



Phạm Thiện Thuận