

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

MONKASTA 4 MG
MONKASTA 5 MG
Montelukast Sodium



Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén nhai chứa:

Thành phần dược chất:

Monkasta 4 mg: Montelukast sodium tương đương với 4 mg montelukast.

Monkasta 5 mg: Montelukast sodium tương đương với 5 mg montelukast.

Thành phần tá dược:

Mannitol, Microcrystalline Cellulose (grade 101), Microcrystalline Cellulose (grade 102), Croscarmellose Sodium, Hydroxypropyl Cellulose, Aspartame, Iron Oxide Red (E 172), Flavour Cherry Black*, Magnesium Stearate.

* Thành phần của Flavour Cherry Black bao gồm: Corn maltodextrin, Glyceryl triacetate (E 1518), Modified corn starch (E1450), chất tạo hương tự nhiên, chất tạo hương và chế phẩm tạo hương.

Dạng bào chế: Viên nén nhai.

Monkasta 4 mg: Viên nén nhai màu hồng cẩm thạch, tròn, hai mặt hơi lồi vát cạnh và khắc số 4 ở một mặt, có hương vị cherry.

Monkasta 5 mg: Viên nén nhai màu hồng cẩm thạch, tròn, hai mặt hơi lồi vát cạnh và khắc số 5 ở một mặt, có hương vị cherry.

Chỉ định:

Monkasta 4mg:

Monkasta 4mg được chỉ định cho người bệnh từ 2 đến 5 tuổi để dự phòng và điều trị hen phế quản mạn tính từ nhẹ đến trung bình không được kiểm soát đầy đủ khi dùng corticosteroid dạng hít và thuốc cường beta giao cảm có tác dụng ngắn khi cần thiết kiểm soát cơn hen phế quản không hoàn toàn trên lâm sàng.

Monkasta 4mg cũng có thể là một lựa chọn để điều trị thay thế cho corticosteroid dạng hít liều thấp cho bệnh nhân từ 2 đến 5 tuổi bị hen phế quản dai dẳng nhẹ, những người gần đây không có tiền sử cơn hen phế quản nghiêm trọng cần sử dụng corticosteroid đường uống và những người

đã chứng minh họ không có khả năng sử dụng corticosteroid dạng hít (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Monkasta 4mg cũng được chỉ định trong điều trị dự phòng hen phế quản cho bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên, chủ yếu là co thắt phế quản do gắng sức.

Monkasta 5mg:

Monkasta 5mg được chỉ định cho người bệnh để dự phòng và điều trị hen phế quản mạn tính từ nhẹ đến trung bình không được kiểm soát đầy đủ khi dùng corticosteroid dạng hít và thuốc cường beta giao cảm có tác dụng ngắn khi cần thiết kiểm soát cơn hen phế quản không hoàn toàn trên lâm sàng.

Monkasta 5mg cũng có thể là một lựa chọn để điều trị thay thế cho corticosteroid dạng hít liều thấp cho những bệnh nhân bị hen phế quản dai dẳng nhẹ, những người gần đây không có tiền sử cơn hen phế quản nghiêm trọng cần sử dụng corticosteroid đường uống và những người đã chứng minh họ không có khả năng sử dụng corticosteroid dạng hít (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Monkasta 5mg cũng được chỉ định trong điều trị dự phòng hen phế quản, chủ yếu là co thắt phế quản do gắng sức.

Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng

Monkasta 4mg: được dùng cho trẻ em dưới sự giám sát của người lớn. Trẻ em gặp khó khăn trong việc dùng viên nhai có thể thay thế bằng dạng cốm hạt. Liều khuyến cáo cho trẻ em từ 2-5 tuổi là một viên 4mg mỗi ngày vào buổi tối. Nếu dùng cùng thức ăn, nên uống Monkasta 4mg 1 giờ hoặc 2 giờ sau khi ăn. Không cần chỉnh liều cho nhóm tuổi này.

Monkasta 5mg: liều khuyến cáo cho trẻ em 6-14 tuổi là một viên 5mg mỗi ngày vào buổi tối. Nếu dùng cùng thức ăn, nên uống Monkasta 5mg 1 giờ hoặc 2 giờ sau khi ăn. Không cần chỉnh liều cho nhóm tuổi này.

Khuyến cáo chung

Hiệu quả điều trị của montelukast trên các thông số kiểm soát hen xảy ra trong một ngày. Các bệnh nhân nên được tư vấn tiếp tục dùng montelukast thậm chí nếu hen đã được kiểm soát, cũng như trong suốt giai đoạn hen trở nên nặng hơn.

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

Montelukast là một lựa chọn điều trị thay thế cho corticosteroid dạng hít liều thấp cho hen nhẹ, dai dẳng.

Montelukast không được khuyến cáo đơn trị liệu ở những bệnh nhân bị hen trung bình dai dẳng. Việc sử dụng montelukast như là một phương pháp điều trị thay thế cho corticosteroid dạng hít liều thấp cho trẻ em bị hen nhẹ dai dẳng chỉ nên được xem xét đối với những bệnh nhân không có tiền sử gần đây bị hen đòi hỏi dùng corticosteroid đường uống và đã chứng minh là không có khả năng dùng corticosteroid hít (xem phần chỉ định). Hen nhẹ dai dẳng được định nghĩa là các triệu chứng hen nhiều hơn một lần một tuần nhưng ít hơn một lần một ngày, các triệu chứng ban đêm hơn hai lần một tháng nhưng dưới một lần một tuần, chức năng phổi bình thường giữa các triệu chứng. Nếu không đạt được kiểm soát hen theo kế hoạch (thường là trong vòng một tháng), nhu cầu điều trị bổ sung hoặc kháng viêm khác dựa trên hệ thống bậc của hen nên được đánh giá. Các bệnh nhân nên được đánh giá định kỳ việc kiểm soát hen của họ.

Montelukast 4mg: dự phòng hen ở bệnh nhân 2 - 5 tuổi, trong đó chủ yếu bị co thắt phế quản do gắng sức.

Ở bệnh nhân từ 2 - 5 tuổi, co thắt phế quản do gắng sức là chủ yếu ở hen dai dẳng đòi hỏi điều trị bằng corticosteroid hít. Bệnh nhân nên được đánh giá sau 2 đến 4 tuần điều trị với montelukast. Nếu không đạt được đáp ứng như mong muốn, thì nên cân nhắc một liệu pháp điều trị bổ sung hoặc liệu pháp điều trị khác.

Mối quan hệ giữa điều trị với montelukast với các phương pháp điều trị hen khác

Khi điều trị với montelukast được sử dụng như liệu pháp bổ sung cho corticosteroid hít, montelukast không nên thay thế đột ngột cho corticosteroid hít (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Viên nén bao phim 10 mg có sẵn cho người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.

Trẻ em

Không sử dụng viên nén nhai montelukast 4mg cho trẻ dưới 2 tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của viên nén nhai montelukast 4mg ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được xác định.

Không sử dụng viên nén nhai montelukast 5mg cho trẻ dưới 6 tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của viên nén nhai montelukast 5mg ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được xác định.

Viên nén nhai 4 mg dùng cho trẻ em từ 2 đến 5 tuổi.

Viên nén nhai 5 mg dùng cho trẻ em từ 6 đến 14 tuổi.

Thuốc dạng cốm hạt 4 mg dùng cho trẻ em từ 6 tháng đến 5 tuổi.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Viên thuốc phải nhai trước khi nuốt.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với montelukast hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Các bệnh nhân nên được tư vấn không bao giờ được dùng montelukast uống để điều trị cơn hen cấp. Nếu cơn hen cấp xảy ra, thuốc chủ vận β hít tác dụng ngắn nên được sử dụng. Các bệnh nhân nên đi khám bác sĩ càng sớm càng tốt nếu họ cần hít thêm thuốc chủ vận β tác dụng ngắn hơn thường lệ.

Montelukast không được thay thế đột ngột bằng corticosteroid hít hoặc uống.

Không có dữ liệu cho thấy rằng corticosteroid đường uống có thể bị giảm khi montelukast được cho dùng đồng thời.

Trong các trường hợp hiếm, các bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống hen bao gồm montelukast có thể xuất hiện tăng bạch cầu ái toan, đôi khi xuất hiện các đặc điểm lâm sàng viêm mạch phù hợp với hội chứng Churg – Strauss (viêm mạch và đa u hạt dị ứng), một bên thường được điều trị bằng corticosteroid toàn thân. Các trường hợp này đôi khi có liên quan đến việc giảm hoặc ngừng liệu pháp corticosteroid uống. Mặc dù mối quan hệ nhân quả với thuốc đối kháng thụ thể leukotriene vẫn chưa được xác định, các bác sĩ cần cảnh báo về tình trạng tăng bạch cầu ái toan, phát ban mạch máu, các triệu chứng phổi nặng hơn, các biến chứng tim và/hoặc thần kinh xuất hiện ở các bệnh nhân. Các bệnh nhân phát triển các triệu chứng này phải được tái đánh giá và đánh giá các chế độ điều trị cho họ.

Điều trị bằng montelukast không làm thay đổi việc tránh dùng aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác ở bệnh nhân hen nhạy cảm với aspirin.

Monkasta 4mg chứa aspartame, nguồn của phenylalanin. Bệnh nhân bị phenylketon niệu nên lưu ý mỗi viên nén nhai 4 mg chứa 0,674 mg phenylalanin mỗi liều.

Monkasta 5mg chứa aspartame, nguồn của phenylalanin. Bệnh nhân bị phenylketon niệu nên lưu ý mỗi viên nén nhai 5 mg chứa 0,842 mg phenylalanin mỗi liều.

Các biến cố thần kinh đã được báo cáo ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em dùng montelukast (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân và bác sĩ nên cảnh giác với các biến cố thần kinh. Bệnh nhân và/hoặc người chăm sóc nên được hướng dẫn để thông báo cho bác sĩ nếu những thay đổi này xảy ra. Người kê đơn nên đánh giá cẩn thận những rủi ro và lợi ích của việc tiếp tục điều trị với montelukast nếu những trường hợp như vậy xảy ra.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi đơn vị liều, nghĩa là về cơ bản là "không có natri".

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai

Các nghiên cứu ở động vật không cho thấy các tác dụng có hại đối với phụ nữ mang thai hoặc sự phát triển của phôi thai/ bào thai.

Dữ liệu hạn chế từ cơ sở dữ liệu phụ nữ mang thai có sẵn không cho thấy sự liên quan giữa montelukast và các dị tật (như các dị tật chi) đã được báo cáo hiếm trong kinh nghiệm lưu hành thuốc trên thế giới.

Montelukast có thể được sử dụng trong quá trình mang thai chỉ khi xem xét thấy lợi ích rõ ràng.

Phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu ở chuột cho thấy rằng montelukast được bài tiết vào trong sữa (xem dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Không biết montelukast/các chất chuyển hóa có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Montelukast có được sử dụng ở phụ nữ cho con bú chỉ khi xem xét thấy lợi ích rõ ràng.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Montelukast không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, đã có trường hợp được báo cáo buồn ngủ hoặc chóng mặt.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Montelukast có thể dùng với các thuốc thường dùng khác trong dự phòng và điều trị hen mạn tính. Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc, thấy liều khuyến cáo trong điều trị của montelukast không ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của các thuốc sau: theophylline, prednisone, thuốc uống ngừa thai (ethinyl estradiol/ norethindrone 35/1), terfenadine, digoxin và warfarin.

Diện tích dưới đường cong (AUC) của montelukast giảm khoảng 40% ở người dùng đồng thời phenobarbital.

Bởi vì montelukast được chuyển hóa bởi CYP 3A4, 2C8, và 2C9, cần thận trọng, đặc biệt ở trẻ em, khi phối hợp montelukast với thuốc cảm ứng CYP 3A4, 2C8, và 2C9, như phenytoin, phenobarbital và rifampicin.

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

chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua enzyme này (ví dụ như paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide).

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy montelukast là chất nền của CYP 2C8, và ở mức độ không đáng kể của 2C9 và 3A4. Trong nghiên cứu tương tác thuốc với nhau trên lâm sàng của montelukast và gemfibrozil (thuốc ức chế cả CYP 2C8 và 2C9) gemfibrozil làm tăng nồng độ thuốc trong máu của montelukast gấp 4,4 lần. Dùng đồng thời itraconazole, một chất ức chế mạnh CYP 3A4 với gemfibrozil và montelukast không làm tăng nồng độ thuốc trong máu của montelukast. Ảnh hưởng của gemfibrozil lên nồng độ thuốc trong máu của montelukast không được xem là có ý nghĩa lâm sàng dựa trên dữ liệu an toàn lâm sàng với liều dùng lớn hơn 10 mg được phê duyệt cho người lớn (200 mg/ngày ở bệnh nhân người lớn trong 22 tuần và lên tới 900 mg/ngày trong gần một tuần), không quan sát thấy các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng. Do vậy, không cần điều chỉnh liều thông thường của montelukast với việc dùng đồng thời gemfibrozil hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP 2C8, nhưng thầy thuốc nên nhận thức khả năng tăng các phản ứng có hại.

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, các tương tác thuốc quan trọng lâm sàng với các thuốc ức chế CYP 2C8 ít hơn (như trimethoprim) không đoán trước được. Dùng đồng thời montelukast với itraconazole, một chất ức chế CYP 3A4 mạnh, gây tăng không đáng kể nồng độ thuốc trong máu của montelukast.

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Montelukast được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân hen dai dẳng như sau:

- Viên nén bao phim 10 mg với khoảng 4.000 bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.
- Viên nén nhai 5 mg ở khoảng 1.750 bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi, và
- Viên nén nhai 4 mg ở 851 bệnh nhân trẻ em từ 2 đến 5 tuổi.

Montelukast đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân hen gián đoạn như sau:

- Thuốc dạng cốm hạt và viên nén nhai 4 mg ở 1.038 bệnh nhi từ 6 tháng đến 5 tuổi.

Các phản ứng phụ liên quan đến thuốc trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo thường gặp ($\geq 1 / 100$ đến $< 1/10$) ở bệnh nhân được điều trị bằng montelukast và ở tỷ lệ cao hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược:

Hệ cơ quan	Người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên (nghiên cứu đôi trong 12 tuần; n=795)	Trẻ em từ 6 đến 14 tuổi (nghiên cứu đơn trong 8 tuần; n=201) (các nghiên cứu đôi trong 56 tuần; n=615)	Trẻ em từ 2 đến 5 tuổi (nghiên cứu đơn trong 12 tuần; n=461) (nghiên cứu đơn trong 48 tuần; n=278)
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Đau đầu	
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng		Đau bụng
Các rối loạn chung và tình trạng nơi dùng thuốc			Khát nước

Với việc điều trị kéo dài trong các thử nghiệm lâm sàng với một số lượng bệnh nhân hạn chế kéo dài 2 năm ở người lớn và đến 12 tháng đối với bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi, dữ liệu độ an toàn không thay đổi.

Tóm lại, 502 trẻ em từ 2 đến 5 tuổi được điều trị bằng montelukast ít nhất 3 tháng, 338 bệnh nhân trong 6 tháng hoặc lâu hơn, và 534 bệnh nhân trong 12 tháng hoặc lâu hơn. Với điều trị kéo dài, dữ liệu an toàn cũng không thay đổi ở những bệnh nhân này.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc được liệt kê theo phân loại cơ quan và các phản ứng bất lợi đặc trưng được trình bày trong bảng dưới đây. Danh mục tần suất được ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng.

Phân loại theo hệ cơ quan	Các tác dụng không mong muốn	Tần suất*
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Suy hô hấp cấp [†]	Rất thường gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng xu hướng chảy máu	Hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng quá mẫn bao gồm cả sốc phản vệ.	Không thường gặp
	Thâm nhiễm bạch cầu ái toan ở gan	Rất hiếm gặp
Rối loạn tâm thần [§]	Bất thường trong giấc mơ bao gồm ác mộng, mất ngủ, mộng du, lo lắng, kích động bao gồm hành vi hung hăng hoặc thù địch, trầm cảm, tăng động tâm lý (bao gồm cáu kỉnh, bồn chồn, run [§])	Không thường gặp

	Rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, rối loạn máy cơ mặt.	Hiếm gặp
	Ảo giác, mất phương hướng, suy nghĩ và hành vi tự sát (tự tử), các triệu chứng ám ảnh cưỡng chế, rối loạn nhịp tim	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm/giảm cảm giác, co giật.	Không thường gặp
Rối loạn tim mạch	Đánh trống ngực	Hiếm gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chảy máu cam	Không thường gặp
	Hội chứng Churg-Strauss (xem thận trọng và cảnh báo).	Rất hiếm gặp
	Tăng bạch cầu ái toan ở phổi	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, buồn nôn, nôn [#]	Thường gặp
	Khô miệng, khó tiêu	Không thường gặp
Rối loạn gan mật	Tăng nồng độ transaminase huyết thanh (ALT, AST)	Thường gặp
	Viêm gan (bao gồm ứ mật, tế bào gan và tổn thương gan hỗn hợp)	Rất hiếm gặp.
Rối loạn da và các mô dưới da	Phát ban [#]	Thường gặp
	Bầm tím, mày đay, ngứa.	Không thường gặp
	Phù mạch	Hiếm gặp
	Ban đỏ nốt, hồng ban đa dạng.	Rất hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp, đau cơ bao gồm cả chuột rút cơ.	Không thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Tiểu dầm ở trẻ em	Không thường gặp
Các rối loạn chung và tại chỗ	Sốt [#]	Thường gặp
	Suy nhược/mệt mỏi, khó chịu, phù nề.	Không thường gặp
*Tần suất: được xác định cho tác dụng không mong muốn theo tỷ lệ được báo cáo trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), Không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $<1/1000$), Rất hiếm gặp ($<1/10000$). ⁺ Tác dụng không mong muốn này, được báo cáo Rất thường gặp ở những bệnh nhân dùng montelukast, cũng được báo cáo Rất thường gặp ở những bệnh nhân dùng giả được trong các thử nghiệm lâm sàng. [#] Tác dụng không mong muốn này, được báo cáo Thường gặp ở bệnh nhân dùng montelukast, cũng được báo cáo Thường gặp ở bệnh nhân dùng giả được trong các thử nghiệm lâm sàng. [§] Tần suất: Hiếm gặp.		

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi được phép lưu hành rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục đánh giá cân bằng lợi ích và nguy cơ của thuốc. Yêu cầu các chuyên gia y tế báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia.

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.

Quá liều và cách xử trí:

Trong các nghiên cứu về hen mạn tính, dùng montelukast với các 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 bất lợi quan trọng trong lâm sàng.

Cũng có những báo cáo về ngộ độc cấp sau lưu hành thuốc và trong 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 (khoảng 61 mg/kg ở trẻ 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.

Triệu chứng

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 cụ thể về việc điều trị quá liều với montelukast. Chưa rõ montelukast có thể thẩm tách được qua màng bụng hay lọc máu.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Chất đối kháng thụ thể leukotriene.

Mã ATC: R03DC03

Cơ chế tác dụng

Các cysteinyl leukotriene (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), là các eicosanoid gây viêm tiềm năng, được phóng ra từ các tế bào khác nhau bao gồm các dưỡng bào và bạch cầu ái toan. Các chất trung gian tiền hen quan trọng này liên kết với các thụ thể cysteinyl leukotriene (CysLT) được tìm thấy đường thở của người và gây ra các hoạt động thở, bao gồm co phế quản, tiết chất nhầy, khả năng thấm mạch, và làm tăng bạch cầu ái toan.

Tác dụng dược lý

Montelukast là hoạt chất dùng đường uống là chất có tính chống viêm, liên kết ái lực cao và chọn lọc với thụ thể CysLT₁. Trong các nghiên cứu lâm sàng, montelukast ức chế sự co thắt phế quản do LTD₄ hít ở liều tương đương 5 mg. Sự giãn phế quản đã được quan sát trong vòng 2 giờ sau khi uống. Tác dụng giãn phế quản gây ra bởi một chất chủ vận β được tăng thêm do hiệu quả của montelukast. Việc điều trị bằng montelukast ức chế sự co thắt phế quản cả giai đoạn sớm và muộn do kích thích kháng nguyên. Montelukast, được so sánh với giả dược, làm giảm bạch cầu ái toan máu ngoại biên ở các bệnh nhân người lớn và trẻ em. Trong một nghiên cứu riêng biệt, điều trị bằng montelukast làm giảm đáng kể bạch cầu ái toan ở đường thở (khi được đo trong đờm) và trong máu ngoại biên đồng thời cải thiện việc kiểm soát hen trên lâm sàng.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Trong các nghiên cứu ở người lớn, montelukast, 10 mg một lần mỗi ngày, được so sánh với giả dược, cho thấy cải thiện đáng kể buổi sáng FEV₁ (10,4% so với 2,7% thay đổi so với đường nền cơ sở), lưu lượng đỉnh thở ra AM (PEFR) (24,5 L/phút so với 3,3 L/thay đổi so với đường nền cơ sở), và giảm đáng kể tổng lượng sử dụng chất chủ vận β (-26,1% so với -4,6% thay đổi so với đường nền cơ sở). Sự cải thiện điểm số các triệu chứng hen ban ngày và ban đêm được báo cáo là đáng kể so với giả dược.

Các nghiên cứu ở người lớn đã chứng minh montelukast làm tăng hiệu quả lâm sàng của corticosteroid dạng hít (% thay đổi so với đường nền cơ sở 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 β : -8,70% so với 2,64%). So với beclomethasone dạng hít (200 μ g mỗi ngày hai lần với một thiết bị đệm), montelukast cho thấy đáp ứng ban đầu nhanh hơn, mặc dù qua nghiên cứu kéo dài 12 tuần, beclomethasone cho hiệu quả điều trị trung bình cao hơn (% thay đổi so với đường nền cơ sở với montelukast so với beclomethasone, lần lượt cho FEV₁: 7,49% so với 13,3%; sử dụng chất chủ vận β : -28,28% so với -43,89%). Tuy nhiên, khi so sánh với beclomethasone, tỉ lệ phần trăm cao bệnh nhân được điều trị với montelukast đạt được đáp ứng lâm sàng tương tự (ví dụ: 50% bệnh nhân được điều trị bằng beclomethasone đạt được sự cải thiện FEV₁ khoảng 11% hoặc hơn so với trên đường nền cơ sở, trong khi khoảng 42% bệnh nhân điều trị montelukast đạt được đáp ứng tương tự).

Trong một nghiên cứu 12 tuần có đối chứng giả dược ở trẻ em 2-5 tuổi, montelukast 4mg mỗi ngày một lần đã cải thiện các thông số kiểm soát hen so với giả dược bất chấp liệu pháp kiểm soát đồng thời (corticosteroid dạng hít/xịt hoặc natri cromoglycate dạng hít/xịt), 60% bệnh nhân không thực hiện bất kỳ liệu pháp kiểm soát khác nào. Montelukast cải thiện các triệu chứng ban ngày (bao gồm ho, thở khò khè, thở khó và hạn chế vận động) và các triệu chứng ban đêm so sánh với giả dược. Montelukast cũng làm giảm rõ rệt “nhu cầu” thuốc chủ vận β và

corticosteroid cấp cứu so với placebo. Các bệnh nhân dùng montelukast có nhiều ngày không bị hen hơn những người dùng giả dược. Hiệu quả điều trị đạt được sau liều đầu tiên.

Trong một nghiên cứu 12 tháng có đối chứng với giả dược ở bệnh nhi từ 2 đến 5 tuổi bị hen nhẹ và tạm thời trở nặng, montelukast 4 mg x 1 lần / ngày ($p \leq 0,001$) làm giảm đáng kể tỉ lệ xuất hiện cơn hen kịch phát (EE) hàng năm so với giả dược (1,60 EE so với 2,34 EE, lần lượt), [EE được xác định là ≥ 3 ngày liên tiếp với các triệu chứng ban ngày đòi hỏi dùng chủ vận β -agonist, hoặc corticosteroid (uống hoặc hít), hoặc nằm viện vì hen]. Phần trăm giảm tỷ lệ EE hàng năm là 31,9%, với 95% CI của 16,9; 44,1.

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhi từ 6 tháng đến 5 tuổi bị hen không liên tục nhưng không có hen dai dẳng, điều trị bằng montelukast được dùng qua một chu kỳ 12 tháng, hoặc chế độ liều 4mg một lần mỗi ngày hoặc một khóa 12 ngày được bắt đầu khi xảy ra các triệu chứng không liên tục. Không có sự khác nhau đáng kể được quan sát giữa các bệnh nhân được điều trị bằng montelukast 4 mg hoặc giả dược trong giai đoạn hen bột phát lên đến tốt độ trong hen cấp tính, được định nghĩa khi xảy ra hen đòi hỏi sử dụng các nguồn chăm sóc sức khỏe như đi khám bác sĩ bất ngờ, đến phòng cấp cứu, hoặc bệnh viện hoặc điều trị bằng corticosteroid đường uống, tiêm tĩnh mạch, hoặc tiêm bắp.

Trong một nghiên cứu kéo dài 8 tuần ở bệnh nhi từ 6 đến 14 tuổi, montelukast 5 mg một lần/ngày, cải thiện đáng kể chức năng hô hấp (FEV_1 8,71% so với 4,16% thay đổi so với đường nền cơ sở; AM PEF 27,9 L/phút so với 17,8 L/phút thay đổi so với đường nền cơ sở) và giảm sử dụng chất chủ vận β “khi cần thiết” (-11,7% so với + 8,2% thay đổi so với đường nền cơ sở).

Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tháng so sánh hiệu quả của montelukast với fluticasone dạng hít trong kiểm soát hen ở bệnh nhi từ 6 đến 14 tuổi bị hen dai dẳng nhẹ, montelukast không kém hơn so với fluticasone trong việc tăng tỷ lệ ngày không hen (RFDs), chỉ tiêu lâm sàng chính. Trung bình khi kết thúc giai đoạn điều trị 12 tháng, tỷ lệ phần trăm RFDs hen tăng từ 61,6 lên 84,0 ở nhóm montelukast và từ 60,9 đến 86,7 ở nhóm fluticasone. Sự khác biệt giữa các nhóm trong trung bình LS tăng với tỷ lệ phần trăm RFDs hen có ý nghĩa thống kê (-2,8 với 95% CI của -4,7; -0,9). Cả montelukast và fluticasone cũng cải thiện kiểm soát hen trên các biến số thứ yếu phụ được đánh giá trong suốt thời gian điều trị 12 tháng:

FEV_1 tăng từ 1,83 L đến 2,09 L ở nhóm montelukast và từ 1,85 L lên 2,14 L ở nhóm fluticasone. Sự khác biệt giữa các nhóm trong trung bình LS tăng FEV_1 là -0,02 L với 95% CI của -0,06; 0,02. Tăng trung bình so với đường nền cơ sở trong % dự đoán FEV_1 là 0,6% ở nhóm điều trị montelukast và 2,7% ở nhóm điều trị fluticasone. Sự khác biệt trong trung bình LS cho sự thay đổi so với đường nền cơ sở trong dự đoán % FEV_1 là có ý nghĩa: -2,2% với KTC 95% là -3,6; -0,7.

Tỷ lệ phần trăm số ngày dùng chất chủ vận β giảm từ 38,0 xuống 15,4 ở nhóm montelukast và từ 38,5 xuống 12,8 ở nhóm fluticasone. Sự khác biệt giữa các nhóm trong trung bình LS cho tỉ lệ phần trăm số ngày dùng chất chủ vận β là có ý nghĩa: 2,7 với 95% CI của 0,9; 4,5.

Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân lên cơn hen (hen ác tính được định nghĩa là thời kỳ nặng hơn của hen đòi hỏi điều trị bằng steroid đường uống, đi khám bác sĩ bất ngờ, đến phòng cấp cứu hoặc bệnh viện) là 32,2 ở nhóm montelukast và 25,6 ở nhóm fluticasone; tỷ lệ chênh (95% CI) là có ý nghĩa: bằng 1,38 (1,04; 1,84).

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

Giảm đáng kể co thắt phế quản do gắng sức (EIB) đã được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần ở người lớn (giảm tối đa FEV₁ 22,33% đối với montelukast so với 32,40% đối với giả dược; thời gian phục hồi trong khoảng 5% của đường nền cơ sở FEV₁ 44,22 phút so với 60,64 phút). Hiệu quả này phù hợp trong giai đoạn 12 tuần nghiên cứu. Giảm EIB cũng đã được chứng minh trong một nghiên cứu ngắn hạn ở bệnh nhân nhi từ 6-14 tuổi (giảm tối đa ở FEV₁ 18,27% so với 26,11%; thời gian hồi phục trong khoảng 5% của đường nền cơ sở FEV₁ là 17,76 phút so với 27,98 phút). Hiệu quả trong cả hai nghiên cứu đã được chứng minh khi kết thúc khoảng liều dùng một lần mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân hen nhạy cảm với aspirin dùng đồng thời với corticosteroid dạng hít và/hoặc uống, điều trị bằng montelukast, so với giả dược, đã làm cải thiện đáng kể việc kiểm soát hen (FEV₁ 8,55% so với -1,74% thay đổi so với đường nền cơ sở và giảm sử dụng chủ vận β – tổng cộng là - 27,78% so với 2,09% thay đổi so với đường nền cơ sở).

Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Sau khi uống, montelukast hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn. Với viên nén bao phim 10 mg, nồng độ C_{max} đạt được 3 giờ (T_{max}) sau uống đối với người lớn, uống thuốc lúc bụng đói. Sinh khả dụng khi dùng thuốc đường uống là 64%. Sinh khả dụng và C_{max} không bị ảnh hưởng bởi bữa ăn chuẩn. Hiệu lực và độ an toàn đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng, khi dùng viên nén bao phim 10 mg, uống không tính đến thời gian bữa ăn.

Với viên nén nhai 5 mg, C_{max} đạt 2 giờ sau khi người lớn uống lúc đói. Sinh khả dụng khi uống là 73% và giảm xuống 63% bởi bữa ăn tiêu chuẩn.

Với viên nén nhai 4 mg, nồng độ C_{max} đạt được 2 giờ sau uống đối với bệnh nhi 2-5 tuổi, uống thuốc lúc đói. Nồng độ C_{max} cao hơn 66% trong khi C_{min} thấp hơn ở người lớn dùng viên nén 10 mg.

Phân bố

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

Chuyển hoá

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.

Cytochrome P450 2C8 là enzyme chính trong quá trình chuyển hóa của montelukast. Ngoài ra, CYP 3A4 và 2C9 có thể có một phần đóng góp nhỏ, mặc dù itraconazole, một chất ức chế CYP 3A4, đã được chứng minh là không thay đổi các biến số dược động học của montelukast ở những đối tượng khỏe mạnh được dùng 10 mg montelukast mỗi ngày. Nghiên cứu *in vitro*, sử dụng microsome gan người, cho thấy cytochrome P450 3A4 và 2C9 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. Sự đóng góp của các chất chuyển hóa vào hiệu quả điều trị của montelukast là tối thiểu.

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.

Đặc điểm người bệnh

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nhẹ đến trung bình. Không có nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận. Montelukast và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua đường mật, nên không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. 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 so với liều khuyến cáo dành cho người lớn), nồng độ theophyllin giảm trong huyết tương đã được quan sát thấy. Tác dụng này không thấy ở liều khuyến cáo 10 mg x 1 lần/ngày.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu về độc tính trên động vật, người ta đã quan sát thấy những thay đổi sinh hóa huyết thanh nhỏ ở ALT, glucose, phosphorus và triglycerides, những thay đổi này là thoáng qua. Các dấu hiệu độc tính ở động vật là tăng tiết nước bọt, các triệu chứng tiêu hóa, phân lỏng và mất cân bằng ion. Những dấu hiệu này xảy ra ở liều lượng cung cấp >17 lần phơi nhiễm toàn thân được thấy ở liều lâm sàng. Ở khỉ, các tác dụng phụ xuất hiện ở liều từ 150 mg/kg/ngày (>232 lần phơi nhiễm toàn thân được thấy ở liều lâm sàng). Trong các nghiên cứu trên động vật, montelukast không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hoặc hiệu suất sinh sản khi phơi nhiễm toàn thân vượt quá phơi nhiễm toàn thân trên lâm sàng hơn 24 lần. Một giảm nhẹ trọng lượng cơ thể của chó con đã được ghi nhận trong nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột cái ở liều 200 mg/kg/ngày (>69 lần phơi nhiễm toàn thân trên lâm sàng). Trong các nghiên cứu trên thỏ, tỷ lệ cốt hóa không hoàn toàn cao hơn, so với động vật đối chứng đồng thời, được thấy ở mức phơi nhiễm toàn thân >24 lần so với mức phơi nhiễm toàn thân lâm sàng được thấy ở liều lâm sàng. Không thấy bất thường nào ở chuột. Montelukast đã được chứng minh là có thể đi qua hàng rào nhau thai và được bài tiết vào sữa mẹ của động vật.

Không có trường hợp tử vong nào xảy ra sau khi uống một lần montelukast sodium ở liều lên đến 5.000 mg/kg ở chuột nhắt và chuột cống (lần lượt là 15.000 mg/m² và 30.000 mg/m² ở chuột nhắt và chuột cống), liều tối đa đã được thử nghiệm. Liều này tương đương với 25.000 lần liều khuyến cáo hàng ngày cho người lớn (dựa trên cân nặng của bệnh nhân trưởng thành là 50 kg).

Montelukast được xác định là không gây độc với ánh sáng ở chuột đối với quang phổ UVA, UVB hoặc ánh sáng khả kiến ở liều lên đến 500 mg/kg/ngày (gấp khoảng >200 lần dựa trên mức phơi nhiễm toàn thân).

Montelukast không gây đột biến trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* cũng như không gây ung thư ở loài gặm nhấm.

Quy cách đóng gói:

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén nhai.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở Kiểm tra lô thuốc, Xuất xưởng lô thuốc:

KRKA, D.D., NOVO MESTO

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Cơ sở Sản xuất thuốc, Đóng gói sơ cấp, Đóng gói thứ cấp:

KRKA, D.D., NOVO MESTO

Novomeška cesta 22, 8310 Šentjernej, Slovenia.

Cơ sở đăng ký thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYD

Lô Y01-02A đường Tân Thuận, khu công nghiệp/khu chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận

Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

