



R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MONLIKAST 5

Montelukast 5 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén nhai chứa:

- Thành phần dược chất: Montelukast (dưới dạng Montelukast natri).....5,00 mg
- Thành phần tá dược: Mannitol, Compri M3, Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose (L-HPC) LH11, Polyethylen glycol (PEG) 6000, Natri starch glycolat (Primojel), Aspartam, Mùi dâu bột, Magnesi stearat, Aerosil.

2. Dạng bào chế: Viên nén nhai.

3. Chỉ định

Montelukast được chỉ định trong điều trị hen suyễn như một liệu pháp bổ sung ở những bệnh nhân bị hen suyễn dai dẳng từ nhẹ đến trung bình không được kiểm soát đầy đủ khi dùng corticosteroid dạng hít và những bệnh nhân mà chất chủ vận beta tác dụng ngắn “khi cần thiết” cho kiểm soát hen suyễn trên lâm sàng không đầy đủ.

Montelukast cũng có thể là một lựa chọn điều trị thay thế cho corticosteroid dạng hít liều thấp cho những bệnh nhân bị hen suyễn nhẹ dai dẳng không có tiền sử cơn hen nghiêm trọng gần đây cần sử dụng corticosteroid đường uống và những người đã được chứng minh rằng họ không có khả năng sử dụng corticosteroid dạng hít. (xem **Liều lượng và cách dùng**).

Montelukast cũng được chỉ định trong dự phòng hen suyễn, trong đó chủ yếu là cơn hen phế quản do gắng sức.

4. Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân trẻ em 6 - 14 tuổi là một viên nhai 5 mg mỗi ngày, uống vào buổi tối. Nếu uống cùng với thức ăn, nên uống vào 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn. Không cần điều chỉnh liều lượng trong nhóm tuổi này.

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 (xem **Chỉ định**). 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 (xem **Cảnh báo và thận trọng**).

Trẻ em

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

Viên nén nhai 4 mg phù hợp cho bệnh nhân trẻ em từ 2 đến 5 tuổi.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Các viên thuốc phải được nhai trước khi nuốt.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không bao giờ sử dụng montelukast đường uống để điều trị cơn hen cấp tính và luôn có sẵn thuốc thích hợp thông thường cho mục đích này. Nếu cơn hen cấp tính xảy ra, nên sử dụng thuốc chủ vận beta dạng hít tác dụng ngắn. Bệnh nhân nên xin lời khuyên của bác sĩ càng sớm càng tốt nếu họ cần hít nhiều thuốc chủ vận beta tác dụng ngắn hơn bình thường.

Không nên thay thế đột ngột montelukast cho corticosteroid dạng hít hoặc uống.

Không có dữ liệu chứng minh rằng corticosteroid đường uống có thể giảm khi dùng đồng thời montelukast.

Trong một số trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc trị hen suyễn bao gồm montelukast có thể có biểu hiện tăng bạch cầu ái toan toàn thân, đôi khi có biểu hiện viêm mạch lâm sàng tương tự với hội chứng Churg - Strauss, một tình trạng thường được điều trị bằng liệu pháp corticosteroid toàn thân. Những trường hợp này đôi khi có liên quan đến việc giảm hoặc ngừng điều trị bằng corticosteroid đường uống. Mặc dù mối quan hệ nhân quả với sự đối kháng thụ thể leukotrien chưa được thiết lập, các bác sĩ nên cảnh giác với tình trạng tăng bạch cầu ái toan, phát ban do viêm mạch máu, các triệu chứng phổi xấu đi, biến chứng tim và/hoặc biểu hiện bệnh thần kinh ở bệnh nhân của họ. Bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng này nên được đánh giá lại và đánh giá phác đồ điều trị của họ.

Điều trị bằng montelukast không làm thay đổi điều trị đối với bệnh nhân bị hen suyễn do nhạy cảm với aspirin, cần tránh dùng aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác ở những bệnh nhân này.

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

Cảnh báo tá dược:

MONLIKAST 5 chứa các tá dược sau:

Aspartam: Là một nguồn phenylalanin. Bệnh nhân bị phenylketon niệu nên lưu ý rằng mỗi viên nhai 5 mg chứa phenylalanin với lượng tương đương 0,842 mg phenylalanin mỗi liều.

Natri: Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên, nghĩa là về cơ bản 'không có natri'.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại ảnh hưởng đến quá trình mang thai hoặc sự phát triển của phôi/thai nhi.

Dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu và hồi cứu đã công bố với việc sử dụng montelukast ở phụ nữ mang thai để đánh giá các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng đã không xác định nguy cơ liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu hiện có với những hạn chế về phương pháp, bao gồm cỡ mẫu nhỏ, trong một số trường hợp, thu thập dữ liệu hồi cứu và các nhóm so sánh không nhất quán.

Montelukast chỉ có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu nó được coi là rõ ràng cần thiết.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy montelukast được bài tiết qua sữa. Người ta chưa biết liệu montelukast/các chất chuyển hóa có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Montelukast chỉ có thể được sử dụng cho phụ nữ cho con bú nếu nó được coi là rõ ràng cần thiết.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Montelukast không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số trường hợp đã báo cáo rằng có tình trạng buồn ngủ hoặc chóng mặt.

9. Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác

Montelukast có thể được sử dụng cùng với các liệu pháp khác được dùng thường xuyên trong điều trị dự phòng và điều trị mãn tính hen suyễn. Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, liều montelukast được khuyến cáo trên lâm sàng không có ảnh hưởng lâm sàng quan trọng đối với dược động học của các thuốc sau: Theophyllin, prednison, prednisolon, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin và warfarin.

Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương (AUC) đối với montelukast đã giảm khoảng 40% ở những đối tượng sử dụng đồng thời phenobarbital. Vì montelukast được chuyển hóa bởi CYP 3A4, 2C8 và 2C9, nên thận trọng, đặc biệt ở trẻ em, khi montelukast được sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP 3A4, 2C8 và 2C9, chẳng hạn như phenytoin, phenobarbital và rifampicin.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng montelukast là một chất ức chế mạnh CYP 2C8. Tuy nhiên, dữ liệu từ một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc trên lâm sàng liên quan đến montelukast và rosiglitazon (cơ chất đại diện cho các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP 2C8) đã chứng minh rằng montelukast không ức chế CYP 2C8 *in vivo*. Do đó, montelukast không được dự đoán là sẽ làm thay đổi rõ rệt sự chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi enzym này (ví dụ, paclitaxel, rosiglitazon và repaglinid).

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng montelukast là cơ chất của CYP 2C8, và ở mức độ ít đáng kể hơn là của 2C9 và 3A4. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc trên lâm sàng liên quan đến montelukast và gemfibrozil (chất ức chế cả CYP 2C8 và 2C9), gemfibrozil đã làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương của montelukast lên 4,4 lần. Không cần điều chỉnh liều montelukast thông thường khi dùng đồng thời với gemfibrozil hoặc các chất ức chế mạnh khác của CYP 2C8, nhưng bác sĩ nên lưu ý về khả năng gia tăng các phản ứng không mong muốn.

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, các tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng với các chất ức chế CYP 2C8 ít mạnh hơn (ví dụ, trimethoprim) không được dự đoán trước. Sử dụng đồng thời montelukast với itraconazol, một chất ức chế mạnh CYP 3A4, không làm tăng đáng kể nồng độ thuốc trong huyết tương của montelukast.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Viên nén nhai MONLIKAST 5 đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ở 1750 bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi.

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

Hệ cơ quan	Bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi (Một nghiên cứu kéo dài 8 tuần; n = 201) (Hai nghiên cứu kéo dài 56 tuần; n = 615)
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu
Rối loạn tiêu hóa	
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	

Việc điều trị kéo dài trong các thử nghiệm lâm sàng với một số lượng hạn chế bệnh nhân trong 12 tháng đối với bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 14 tuổi, dữ liệu an toàn không thay đổi.

Danh sách các phản ứng không mong muốn được lập bảng:

Các phản ứng không mong muốn được báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc sau khi thuốc được lưu hành, phân loại theo hệ cơ quan và các phản ứng không mong muốn cụ thể, trong bảng bên dưới. Tần suất được ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng có liên quan.

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất*
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh	Nhiễm trùng đường hô hấp trên†	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 phản vệ	Ít gặp
	Thâm nhiễm bạch cầu ái toan ở gan	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Giấc mơ bất thường 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 [§])	Ít gặp
	Rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, tật máy giật (tic)	Hiếm gặp
	Áo giác, mất phương hướng,	Rất hiếm gặp

	suy nghĩ và hành vi tự sát (tự tử), các triệu chứng ám ảnh cưỡng chế, chứng khó nói	
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm/giảm cảm giác, co giật	Ít gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Hiếm gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam	Ít gặp
	Hội chứng Churg - Strauss (CSS) (xem Cảnh báo và thận trọng)	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	Ít gặp
Rối loạn gan mật	Tăng nồng độ transaminase huyết thanh (ALT, AST)	Thường gặp
	Viêm gan (bao gồm viêm gan ứ mật, tổn thương tế bào gan và mô gan hỗn hợp)	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban [‡]	Thường gặp
	Bầm tím, nổi mề đay, ngứa	Ít gặp
	Phù mạch	Hiếm gặp
	Chứng đỏ da, ban đỏ đa dạng	Rất hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp, đau cơ bao gồm cả chuột rút cơ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Đái dầm ở trẻ	Ít gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	Sốt [‡]	Thường gặp
	Suy nhược/mệt mỏi, khó chịu, phù nề	Ít gặp

*Tần suất: Được xác định cho từng phản ứng không mong muốn theo tỷ lệ được báo cáo trong cơ sở dữ liệu của các thử nghiệm lâm sàng: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

[†]Tác dụng không mong muốn này, được báo cáo là Rất phổ biến ở bệnh nhân dùng montelukast, cũng được báo cáo là Rất phổ biến ở bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng.

[‡]Tác dụng không mong muốn này, được báo cáo là Thường gặp ở bệnh nhân dùng montelukast, cũng được báo cáo là Thường gặp ở bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng.

[§]Loại tần suất: Hiếm gặp

11. Quá liều và cách xử trí

Trong các nghiên cứu hen suyễn mãn tính, montelukast đã được sử dụng với liều lên đến 200 mg/ngày cho bệnh nhân người lớn trong 22 tuần và trong các nghiên cứu ngắn hạn, lên đến 900

mg/ngày cho bệnh nhân trong khoảng một tuần mà không có các tác dụng bất lợi quan trọng về mặt lâm sàng.

Đã có báo cáo về quá liều cấp tính trong thực tế sử dụng thuốc sau khi thuốc được lưu hành và trong các nghiên cứu lâm sàng với montelukast. Chúng bao gồm các báo cáo ở người lớn và trẻ em với liều cao tới 1000 mg (khoảng 61 mg/kg ở trẻ 42 tháng tuổi). Các phát hiện lâm sàng và xét nghiệm được quan sát thấy phù hợp với dữ liệu an toàn ở bệnh nhân người lớn và trẻ em. Không có tác động bất lợi nào trong phần lớn các báo cáo quá liều.

Các triệu chứng quá liều

Các tác dụng bất lợi thường xuyên xảy ra nhất phù hợp với hồ sơ an toàn của montelukast và bao gồm đau bụng, buồn ngủ, khát nước, nhức đầu, nôn mửa và tăng động tâm thần.

Xử trí quá liều

Không có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều với montelukast.

Người ta không biết liệu montelukast có thể thẩm tách được bằng thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm phân máu hay không.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể leukotrien.

Mã ATC: R03DC03.

Cơ chế tác dụng

Các cysteinyl leukotrien (LTC₄, LTD₄, LTE₄) là các eicosanoid gây viêm mạnh được giải phóng từ các tế bào khác nhau bao gồm tế bào mast và bạch cầu ái toan. Các chất trung gian gây hen quan trọng này liên kết với các thụ thể cysteinyl leukotrien (CysLT) được tìm thấy trong đường thở của con người và gây ra các tác động trên đường thở, bao gồm co thắt phế quản, tăng tiết chất nhầy, tăng tính thấm thành mạch và thu hút bạch cầu ái toan.

Tác dụng dược lực học

Montelukast là một hợp chất có hoạt tính đường uống, liên kết với ái lực cao và có tính chọn lọc với thụ thể CysLT₁. Trong các nghiên cứu lâm sàng, montelukast ức chế sự co thắt phế quản do LTD₄ dạng hít ở liều thấp đến 5 mg. Giãn phế quản được quan sát thấy trong vòng hai giờ sau khi uống. Tác dụng giãn phế quản do chất chủ vận beta gây ra cộng vào tác dụng do montelukast gây ra. Điều trị bằng montelukast ức chế cả giai đoạn sớm và muộn sự co thắt phế quản do kháng nguyên. Montelukast, so với giả dược, làm giảm bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi ở 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 trong đường thở (được đo trong đờm). Ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 2 đến 14 tuổi, montelukast, so với giả dược, làm giảm bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi trong khi cải thiện kiểm soát hen suyễn trên lâm sàng.

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 - PEF_R) (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 beclometason dạng hít cộng với montelukast so với beclometason, tương ứng với FEV₁: 5,43% so với 1,04%; sử dụng chất chủ vận beta: -8,70% so với 2,64%). So với beclometason 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, beclometason cho hiệu quả điều trị trung bình cao hơn (% thay đổi so với ban đầu

đối với montelukast so với beclometason, 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 beclometason, 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 beclometason 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 PEF 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 tỷ 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 co 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 lực

Hấp thu

Montelukast được hấp thu nhanh chóng sau khi uống.

Sau khi dùng viên nén nhai MONLIKAST 5 cho bệnh nhân trạng thái đói, C_{max} đạt được 2 giờ sau khi uống. Khả dụng sinh học đường uống trung bình là 73% và giảm xuống 63% trong một bữa ăn tiêu chuẩn.

Phân bố

Montelukast liên kết hơn 99% với protein huyết tương. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của montelukast trung bình là 8 - 11 lít. Các nghiên cứu trên chuột với montelukast được đánh dấu phóng xạ cho thấy sự phân bố tối thiểu qua hàng rào máu não. Ngoài ra, nồng độ của vật liệu được đánh dấu phóng xạ ở 24 giờ sau khi dùng liều là tối thiểu trong tất cả các mô khác.

Chuyển hóa

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

Cytochrom P450 2C8 là enzym chính trong quá trình chuyển hóa của montelukast. Ngoài ra, CYP 3A4 và 2C9 có thể có một đóng góp nhỏ, mặc dù itraconazol, một chất ức chế CYP 3A4, đã được chứng minh là không thay đổi các thông số dược động học của montelukast ở những người khỏe mạnh nhận 10 mg montelukast mỗi ngày.

Dựa vào kết quả *in vitro* trên microsom gan người, nồng độ điều trị của montelukast trong huyết tương không ức chế các cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 hoặc 2D6. Sự đóng góp của các chất chuyển hóa vào hiệu quả điều trị của montelukast là rất ít.

Thải trừ

Độ thanh thải của montelukast trung bình là 45 ml/phút ở người lớn khỏe mạnh. Sau khi uống một liều montelukast được đánh dấu phóng xạ, 86% hoạt độ phóng xạ được phục hồi trong phân sau 5 ngày và < 0,2% được phục hồi trong nước tiểu. Cùng với ước tính về sinh khả dụng đường uống của montelukast, điều này cho thấy montelukast và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết hầu như chỉ qua mật.

Dược động học trong các trường hợp đặc biệt:

Không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi hoặc suy gan nhẹ đến trung bình. Các nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận chưa được thực hiện. Vì 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 dữ liệu về dược động học của montelukast ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9).

Với liều montelukast cao (gấp 20 và 60 lần so với liều khuyến cáo dành cho người lớn), sự giảm nồng độ theophyllin trong huyết tương đã được quan sát thấy. Tác dụng này không thấy ở liều khuyến cáo 10 mg x 1 lần/ngày.

14. Quy cách đóng gói: Vi 10 viên; Hộp 3 vi; 5 vi; 10 vi. Chai 50 viên, 100 viên và 200 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860