https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc kê đơn

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## MONTIZED-10

- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- *Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Để thuốc xa tầm tay trẻ em.*
- *Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

**1. Tên thuốc: MONTIZED-10**

**2. Thành phần công thức thuốc:**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Hoạt chất:* Montelukast natri tương đương montelukast 10 mg

*Tá dược:*

microcrystallin cellulose (direct compressible), anhydrous calci hydrogen phosphat (direct compressible), crospovidon, talc tinh khiết, magnesi stearat, natri starch glycolat, titan dioxyd, hydroxy propyl methyl cellulose, methylen clorid, isopropyl alcohol

**3. Dạng bào chế**: viên nén bao phim

Mô tả: viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt lồi nhẵn

**4. Chỉ định:**

Montized-10 được chỉ định trong điều trị bệnh hen suyễn như liệu pháp bổ sung ở người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi có bệnh hen suyễn dai dẳng nhẹ đến trung bình mà không kiểm soát được bằng corticosteroid dạng hít và ở những bệnh nhân mà việc sử dụng các thuốc chủ vận β tác dụng ngắn "khi cần thiết" không kiểm soát được triệu chứng. Ở những bệnh nhân hen được chỉ định dùng viên nén bao phim montelukast 10 mg trong điều trị hen, thuốc có thể giảm triệu chứng viêm mũi dị ứng theo mùa.

Thuốc cũng được chỉ định trong dự phòng hen cơn co thắt khí phế quản do gắng sức.

**5. Cách dùng, liều dùng:**

***Liều dùng:***

Liều khuyến cáo ở người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi bị hen hoặc hen và viêm mũi dị ứng theo mùa đồng thời là 10 mg/ngày vào buổi tối.

***Khuyến cáo chung:***

Hiệu lực điều trị của montelukast dựa vào các thông số kiểm tra hen sẽ đạt trong một ngày. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn. Cần dặn người bệnh tiếp tục dùng montelukast mặc dù cơn hen đã bị khống chế, cũng như trong các thời kỳ bị hen nặng hơn.

Omnicals Pharma Pvt. Ltd. Mumbai

https://trungtamthuoc.com/

Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc khác có cùng hoạt chất montelukast.

Không cần điều chỉnh liều cho người già, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng. Liều dùng đối với nam và nữ như nhau.

Điều trị montelukast liên quan tới các thuốc chữa hen khác:

Montelukast có thể dùng phối hợp cho người bệnh đang theo các chế độ điều trị khác.

*Corticosteroid dạng hít:*

Thuốc có thể được sử dụng như một liệu pháp bổ sung khi corticosteroid dạng hít cùng với các thuốc chủ vận β tác dụng ngắn "khi cần thiết" không kiểm soát được triệu chứng. Không nên thay thế đột ngột thuốc corticosteroid dạng hít bằng montelukast.

*Trẻ em:*

Không sử dụng dạng viên nén bao phim montalukast 10 mg cho trẻ em dưới 15 tuổi do hiệu quả và an toàn chưa được thiết lập.

Viên nhai hàm lượng 5 mg phù hợp cho trẻ em từ 6 đến 14 tuổi

***Đường dùng:*** Dùng đường uống.

**6. Chống chỉ định:**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc

**7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

Bệnh nhân được khuyên không bao giờ sử dụng montelukast đường uống để điều trị các cơn hen cấp tính. Nếu cơn hen cấp tính xảy ra, thuốc chủ vận β dạng hít có tác dụng ngắn được khuyên dùng. Bệnh nhân cần tìm đến bác sĩ càng sớm càng tốt nếu cần sử dụng thuốc chủ vận β dạng hít nhiều hơn bình thường.

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

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

Trong một số ít trường hợp, bệnh nhân hen điều trị với montelukast có thể xuất hiện tăng bạch cầu ái toan hệ thống, đôi khi có biểu hiện lâm sàng của viêm mạch phù hợp với hội chứng Churg-Strauss, 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, nên cảnh giác với tăng bạch cầu ái toan, phát ban vận mạch, các triệu chứng tệ hơn ở phổi, biến chứng tim và / hoặc bệnh lý thần kinh ở bệnh nhân. Bệnh nhân có các triệu chứng này nên được đánh giá lại và chế độ điều trị cần được đánh giá.

Bệnh nhân hen nhạy cảm với aspirin nên tránh tiếp tục dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid trong khi dùng montelukast.



https://trungtamthuoc.com/

Các biến cố tâm thần kinh đã được báo cáo ở người lớn, thanh thiếu niên và bệnh nhi dùng viên nén bao phim montelukast 10 mg. Bệnh nhân và bác sĩ nên cảnh giác với các biến cố tâm thần kinh. Bệnh nhân và / hoặc người chăm sóc nên được hướng dẫn để thông báo cho bác sĩ khi những thay đổi này xảy ra. Khi kê đơn, cần đánh giá cẩn thận các rủi ro và lợi ích của việc tiếp tục điều trị bằng viên nén bao phim montelukast 10 mg nếu các biến cố đó xảy ra.

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

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**

Nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại đối với thai kỳ hoặc phát triển phôi thai/ thai nhi. Mối liên hệ nhân quả của việc sử dụng viên nén bao phim montelukast natri 10 mg và báo cáo hiếm gặp trường hợp bị dị tật (khuyết tật chi) trong quá trình lưu hành sản phẩm trên thị trường chưa được xác lập. Chỉ sử dụng viên nén bao phim montelukast 10 mg trong khi mang thai nếu thật sự cần thiết.

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

Nghiên cứu ở chuột cho thấy montelukast có tiết qua sữa. Không biết được liệu montelukast có tiết trong sữa mẹ ở người hay không. Các bà mẹ cho con bú chỉ sử dụng viên nén bao phim montelukast 10 mg khi thật cần thiết.

**9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Montelukast có thể gây ra tác dụng không mong muốn như đau đầu, buồn ngủ, chóng mặt, ảo giác. Do đó, bệnh nhân dùng montelukast nên thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

**10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

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

Diện tích dưới đường cong (AUC) của montelukast bị giảm khoảng 40% khi dùng cùng phenobarbital. Vì montelukast chuyển hóa bởi CYP3A4, 2C8 và 2C9 nên cần thận trọng đặc biệt là ở trẻ em, khi dùng đồng thời montelukast với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4, 2C8 và 2C9 như phenytoin, phenobarbital, rifampicin.

Trong nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy montelukast là 1 chất ức chế mạnh CYP 2C8, tuy nhiên dữ liệu từ một nghiên cứu tương tác thuốc lâm sàng liên quan đến montelukast và rosiglitazon (một thuốc đại diện chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP 2C8) đã chứng minh rằng montelukast không ức chế CYP 2C8 in vivo. Vì vậy, montelukast dự kiến sẽ không làm thay đổi rõ rệt sự chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi enzym này (ví dụ như paclitaxel, rosiglitazon, và repaglinid).

Omnicals Pharma Pvt. Ltd. Mumbai

https://trungtamthuoc.com/

Trong nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy montelukast là một chất nền của CYP 2C8, và một mức độ ít hơn đáng kể của 2C9 và 3A4. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc lâm sàng liên quan đến montelukast và gemfibrozil (chất ức chế CYP 2C8 và 2C9) gemfibrozil làm tăng tiếp xúc hệ thống của montelukast 4,4 lần. Không cần điều chỉnh liều dùng thông thường của montelukast khi dùng đồng thời với gemfibrozil hoặc chất ức chế mạnh CYP 2C8 khác, nhưng các bác sĩ nên nhận thức được tiềm năng gia tăng các phản ứng bất lợi.

Dựa trên dữ liệu thử nghiệm *in vitro*, các tương tác thuốc quan trọng mang tính lâm sàng với các thuốc ức chế CYP 2C8 ít hiệu lực (ví dụ trimethoprim) thì không được lường trước. Dùng đồng thời montelukast với itraconazol, một chất ức chế mạnh CYP 3A4 dẫn đến tăng không đáng kể trong tiếp xúc hệ thống của montelukast.

**11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

Tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trong khi điều trị với montelukast được phân thành các nhóm sau đây theo thứ tự tần suất gặp:

Rất thường gặp (≥1 / 10)

Thường gặp (≥1 / 100 đến <1/10)

Ít gặp (≥1 / 1000 đến <1/100)

Hiếm gặp (≥1 / 10.000 đến <1/1000)

Rất hiếm gặp (<1 / 10.000),

Chưa biết đến (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

*Montelukast đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng như sau:*

- Viên nén bao phim 10 mg trên khoảng 4000 bệnh nhân bị hen từ 15 tuổi trở lên.
- Viên nén bao phim 10 mg trên khoảng 400 bệnh nhân bị hen kết hợp với viêm mũi dị ứng theo mùa từ 15 tuổi trở lên
- Viên nhai 5 mg trên khoảng 1750 bệnh nhân nhi bị hen từ 6-14 tuổi.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc trong bảng sau trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược đã được báo cáo là thường gặp ở bệnh nhân hen được điều trị với montelukast và tỷ lệ này cao hơn so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

| **Hệ cơ quan** | **Bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên** (Hai nghiên cứu kéo dài 12 tuần; n = 795) | **Bệnh nhân nhi từ 6-14 tuổi** (Một thử nghiệm 8 tuần; n = 201) (Hai thử nghiệm 56 tuần; n = 615) |
|---|---|---|
| **Rối loạn hệ thần kinh** | Đau đầu | Đau đầu |
| **Rối loạn tiêu hóa** | Đau bụng | |

Các tử nghiệm lâm sàng với số lượng bệnh nhân ít hơn trong thời gian 2 năm ở người lớn và 6 tháng ở bệnh nhi từ 6-14 tuổi cho thấy thuộc tính của các tác dụng không mong muốn không có sự thay đổi.

Omnicals Pharma Pvt. Ltd. Mumbai

https://trungtamthuoc.com/

*Bảng báo cáo các tác dụng không mong muốn:*

Tác dụng không mong muốn được báo cáo hậu mãi được liệt kê theo hệ cơ quan và loại tác dụng không mong muốn. Tần suất gặp được ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng có liên quan.

| **Hệ cơ quan** | **Tác dụng không mong muốn** | **Tần suất gặp** |
|---|---|---|
| **Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng** | Nhiễm trùng đường hô hấp trên † | Rất thường gặp |
| **Rối loạn máu và hệ bạch huyết** | Tăng xu hướng chảy máu | Hiếm gặp |
| **Rối loạn hệ miễn dịch** | Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ, | Ít gặp |
| | Thâm nhiễm bạch cầu ái toan ở gan | Rất hiếm gặp |
| **Rối loạn tâm thần** | Bất thường về giấc mơ như ác mộng, ảo giác, chứng quá hiếu động tâm thần vận động (gồm tính dễ bị kích thích, hiếu động, lo âu như hành vi hung hăng và run), trầm cảm, mất ngủ. | Ít gặp |
| | Rung cơ | Hiếm gặp |
| | Ảo giác, có ý định và hành vi tự tử, mất phương hướng | Rất hiếm gặp |
| **Rối loạn hệ thần kinh** | Chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm (cảm giác bất thường)/giảm cảm giác, co giật | Ít gặp |
| **Rối loạn tim** | Đánh trống ngực | Hiếm gặp |
| **Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất** | Chảy máu cam | Ít gặp |
| | Hội chứng Churg Strauss | Rất hiếm gặp |
| **Rối loạn dạ dày-ruột** | Tiêu chảy ‡ , buồn nôn ‡ , nôn ‡ | Thường gặp |
| | Khô miệng, khó tiêu. | Ít gặp |
| **Rối loạn gan mật** | Nồng độ transaminase huyết thanh (ALT, AST) | Thường gặp |



https://trungtamthuoc.com/

| | | |
|---|---|---|
| | Viêm gan (bao gồm viêm gan ứ mật, viêm tế bào gan, và tổn thương gan nhiều thành phần) | 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 |
| | Ban đỏ nodosum, hồng ban đa dạng | Rất hiếm gặp |
| **Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết** | Đau khớp, đau cơ bao gồm chuột rút | Ít gặp |
| **Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc** | Sốt ‡ | Thường gặp |
| | Suy nhược / mệt mỏi, khó chịu, phù nề | Ít gặp |
| † Tác dụng không mong muốn này được báo cáo là rất thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng montelukast, và cũng rất thường gặp ở những bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng.<br>‡ Tác dụng không mong muốn này được báo cáo là thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng montelukast, và cũng thường gặp ở những bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng. | | |

***Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng***

**12. Quá liều và cách xử trí:**

Không có thông tin đặc hiệu về điều trị quá liều với montelukast. Trong các nghiên cứu hen suyễn mạn, bệnh nhân dùng liều montelukast lên đến 200 mg/ngày trong 22 tuần và trong các nghiên cứu ngắn hạn, bệnh nhân dùng liều lên đến 900 mg/ngày trong khoảng một tuần mà không có tác dụng phụ quan trọng nào trong lâm sàng.

Cũng có báo cáo của quá liều cấp sau khi thuốc đưa 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 (khoảng 61 mg/kg với một đứa 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. Không gặp các phải ứng có hại trong phần lớn các báo cáo quá liều. 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.

Không có thuốc điều trị đặc hiệu khi quá liều montelukast. Chưa rõ montelukast có thể thẩm tách được qua màng bụng hay lọc máu.

**13. Đặc tính dược lực học:**



https://trungtamthuoc.com/

Nhóm dược lý: chất đối vận thụ thể leukotrien

Mã ATC: RO3DCO3

Các leukotrienes cysteinyl ($LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$) là các kháng viêm eicosanoid mạnh được phóng thích từ các tế bào khác nhau bao gồm tế bào mast và bạch cầu ái toan. Các dẫn chất trung gian tiền-hen quan trọng này gắn kết với các thụ thể leukotrien cysteinyl (CysLT) được tìm thấy trong đường hô hấp của con người và gây ra các tác động trên đường hô hấp, bao gồm co thắt phế quản, tiết nhầy, tính thấm thành mạch, và bổ sung bạch cầu ái toan.

Montelukast là hoạt chất dùng đường uống, có liên kết với ái lực cao và chọn lọc thụ thể CysLT1. Trong các nghiên cứu lâm sàng, montelukast ức chế co thắt phế quản do hít $LTD_4$ ở liều thấp 5 mg. Sau khi uống 2 giờ, quan sát thấy hiện tượng giãn phế quản. Hiệu quả giãn phế quản gây ra bởi một chủ vận β, là thuộc tính cộng thêm của montelukast. Điều trị với montelukast làm ức chế cả đầu pha và cuối pha co thắt phế quản do kháng nguyên. Montelukast, so sánh với giả dược, làm giảm bạch cầu ái toan trong hệ máu ngoại vi ở người lớn và bệnh nhi. Trong một nghiên cứu riêng biệt, điều trị với montelukast làm giảm đáng kể số lượng bạch cầu ái toan trong đường hô hấp (được đo trong đờm) và trong máu ngoại vi nên cải thiện việc kiểm soát hen suyễn lâm sàng.

Trong các nghiên cứu ở người lớn, dùng montelukast 10 mg một lần mỗi ngày, so với giả dược, chứng tỏ sự cải thiện đáng kể giá trị $FEV_1$ vào buổi sáng (10,4% so với 2,7% thay đổi tính từ đường nền cơ sở), lưu lượng đỉnh buổi sáng (PEFR) (24,5 l/phút so với 3,3 l/phút thay đổi tính từ đường nền cơ sở), và giảm đáng kể trong sử dụng tổng chủ vận β (-26,1% so với -4.6% thay đổi tính từ đường nền cơ sở). Các triệu chứng hen suyễn ban ngày và ban đêm ở bệnh nhân được cải thiện đáng kể so với giả dược.

Nghiên cứu ở người trưởng thành chứng minh khả năng của montelukast tác động thêm vào các hiệu quả lâm sàng của corticosteroid dạng hít (tỷ lệ % thay đổi tính từ đường nền cơ sở cho beclometa- sone dạng hít + montelukast so với beclometason đơn trị, tương ứng với $FEV_1$: 5,43% so với 1,04%; sử dụng chủ vận β: -8,70% so với 2,64 %). So với beclometason dạng hít (200 µg mỗi ngày hai lần bằng thiết bị spacer), montelukast chứng tỏ có phản ứng nhanh hơn ở giai đoạn đầu, mặc dù trong nghiên cứu 12 tuần, beclometason cho hiệu quả điều trị cao hơn tỷ lệ trung bình (tính tỷ lệ % thay đổi theo đường nền cơ sở cho beclometason so với montelukast, tương ứng với FEV1: 7,49% so với 13,3%; sử dụng chủ vận β: -28,28% so với -43,89%). Tuy nhiên, so với beclometason, phần lớn bệnh nhân điều trị với montelukast đều đạt được đáp ứng tương tự như lâm sàng (ví dụ, 50% bệnh nhân được điều trị bằng beclometason đạt được sự cải thiện về $FEV_1$ khoảng 11% hoặc nhiều hơn đường nền cơ sở, trong khi có khoảng 42% bệnh nhân được điều trị bằng montelukast đạt được cùng một phản ứng).

Omnicals Pharma Pvt. Ltd. Mumbai

https://trungtamthuoc.com/

Trong một nghiên cứu 8 tuần ở bệnh nhân trẻ em từ 6 - 14 tuổi, dùng montelukast 5 mg một lần mỗi ngày, so với giả dược, đã cải thiện đáng kể chức năng hô hấp ($FEV_1$ 8,71% so với 4,16% thay đổi tính từ đường nền cơ sở; PEFR buổi sáng: 27,9 l/phút so với 17,8 l/phút thay đổi tính từ đường nền cơ sở) và cần thiết phải giảm sử dụng chủ vận β (-11,7% so với 8,2% thay đổi tính từ đường nền cơ sở).

Trong một nghiên cứu 12 tháng so sánh hiệu quả của montelukast với fluticason dạng hít để kiểm soát bệnh suyễn ở bệnh nhi từ 6-14 tuổi bị bệnh suyễn dai dẳng nhẹ, montelukast được cho là không thua kém fluticason trong việc tăng tỷ lệ "ngày không suyễn" (RDFs) là điểm chính của mục tiêu. Trung bình trong giai đoạn điều trị 12 tháng, tỷ lệ ngày không suyễn (RFDs) tăng 61,6 - 84,0 trong nhóm montelukast và 60,9 - 86,7 trong nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm theo trung bình bình phương tối thiểu đã gia tăng tỷ lệ phần trăm của ngày không suyễn có ý nghĩa thống kê (- 2,8 với khoảng tin cậy 95% -4,7, -0,9), nhưng trong giới hạn được xác định trước là dưới mức lâm sàng. Cả hai chất montelukast và fluticason đều đã cải thiện việc kiểm soát hen suyễn trên các thay đổi thứ yếu đánh giá trong giai đoạn 12 tháng điều trị:

- $FEV_1$ tăng từ 1,83 L đến 2,09 L trong nhóm montelukast và từ 1,85 L đến 2,14 L trong nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm với trung bình bình phương tối thiểu có ý nghĩa là $FEV_1$ tăng được -0,02 L với khoảng tin cậy 95% -0,06, 0,02. Giá trị trung bình gia tăng theo tỷ lệ % tính từ đường nền cơ sở của $FEV_1$ được dự đoán là 0,6% ở nhóm điều trị montelukast, và 2,7% ở nhóm điều trị fluticason. Sự khác biệt về trung bình bình phương tối thiểu có ý nghĩa là có sự thay đổi đáng kể tính từ đường nền cơ sở theo tỷ lệ % các dự đoán $FEV_1$: -2,2% với khoảng tin cậy 95% -3,6, -0,7.
- Tỷ lệ % ngày sử dụng với chủ vận-β giảm 38,0 - 15,4 trong nhóm montelukast, và 38,5 - 12,8 trong nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm theo trung bình bình phương tối thiểu có ý nghĩa là tỷ lệ % sử dụng ngày với chủ vận-β là giảm đáng kể: 2,7 với khoảng tin cậy 95% của 0,9, 4,5.
- Tỷ lệ % bệnh nhân bị cơn suyễn (một cuộc tấn công của bệnh suyễn được định nghĩa như là khoảng thời gian tối tệ gây ra do suyễn, cần điều trị bằng steroid đường uống, cần tham vấn bác sĩ, cần đưa đến phòng cấp cứu hoặc cần nằm viện) là 32,2% trong nhóm montelukast và 25,6% trong nhóm fluticason; tỷ lệ chênh lệch (với khoảng tin cậy 95%) là đáng kể : bằng 1,38 (1,04, 1,84).
- Tỷ lệ % bệnh nhân sử dụng (chủ yếu bằng đường uống) corticosteroid có tác dụng toàn thân trong thời gian nghiên cứu là 17,8% với nhóm montelukast và 10,5% ở nhóm fluticason. Sự khác biệt giữa các nhóm theo trung bình bình phương tối thiểu có ý nghĩa rất đáng kể: 7,3% với khoảng tin cậy 95% của 2,9; 11,7.



https://trungtamthuoc.com/

Việc giảm đáng kể sự co thắt phế quản do gắng sức (EIB) đã được chứng minh trong một nghiên cứu 12 tuần ở người lớn (mức tối đa của $FEV_1$ là 22,33% đối với montelukast so với 32,40% đối với giả dược; thời gian để phục hồi trong khoảng 5% đường nền cơ sở của $FEV_1$ là 44,22 phút so với 60,64 phút). Kết quả này có hiệu lực trong suốt 12 tuần của giai đoạn nghiên cứu. EIB giảm cũng được chứng minh trong một nghiên cứu ngắn hạn ở bệnh nhi từ 6-14 tuổi (giảm tối đa $FEV_1$ là 18,27% so với 26,11%; thời gian để phục hồi trong khoảng 5% của đường nền cơ sở của $FEV_1$ là 17,76 phút so với 27,98 phút). Hiệu quả trong cả hai nghiên cứu này đã được minh chứng vào khoảng cuối thời gian dùng thuốc ngày chỉ uống một lần.

Với các bệnh nhân hen nhạy cảm aspirin được nhận đồng thời thuốc corticosteroid dạng hít và/hoặc corticosteroid uống, khi điều trị bằng montelukast, có so sánh với giả dược, kết quả cải thiện đáng kể trong kiểm soát bệnh hen suyễn ($FEV_1$ 8,55% so với thay đổi -1,74% tính từ đường nền cơ sở và giảm sử dụng tổng số chủ vận β là - 27,78% so với 2,09% thay đổi tính từ đường nền cơ sở).

**14. Đặc tính dược động học:**

*Hấp thu*

Montelukast được hấp thu nhanh sau khi uống. Với viên nén bao phim 10 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình ($C_{max}$) đạt được ba giờ ($T_{max}$) sau khi tiêm ở người lớn lúc đói. Sinh khả dụng đường uống trung bình là 64%. Sinh khả dụng đường uống và $C_{max}$ không bị ảnh hưởng bởi một bữa ăn tiêu chuẩn. An toàn và hiệu quả đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng khi dùng viên nén bao phim 10 mg không liên quan đến thời gian bữa ăn.

Với viên nhai nén 5 mg, $C_{max}$ đạt được trong hai giờ sau khi dùng ở người lớn khi đói. Sinh khả dụng đường uống trung bình là 73% và giảm xuống còn 63% vào bữa ăn tiêu chuẩn.

*Phân bố*

Hơn 99% montelukast liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của montelukast từ 8-11 lít. Nghiên cứu trên chuột với montelukast được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ chỉ ra có phân bố tối thiểu qua hàng rào máu não. Ngoài ra, nồng độ các chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ 24 giờ sau khi dùng thuốc là thấp nhất trong tất cả các mô.

*Chuyển hóa*

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

Cytochrom P450 2C8 là enzym quan trọng trong sự trao đổi chất của montelukast. Ngoài ra CYP 3A4 và 2C9 có thể có một đóng góp nhỏ, mặc dù itraconazol, một chất ức chế 3A4, đã được chứng minh không thay đổi các thông số dược động học của montelukast ở người khỏe

Cipla Pharma Pvt. Ltd. Mumbai

https://trungtamthuoc.com/

mạnh khi dùng liều 10 mg montelukast hàng ngày. Dựa trên kết quả *in vitro* trong các vi lạp thể ở gan người, nồng độ trong huyết tương của montelukast điều trị không ức chế cytochrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, hoặc 2D6. Sự đóng góp của các chất chuyển hóa đến hiệu quả điều trị của montelukast là tối thiểu.

*Thải trừ*

Thanh thải trung bình trong huyết tương của montelukast là 45 ml/phút ở người trưởng thành khỏe mạnh. Sau một liều uống của montelukast đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, 86% phóng xạ đã được thu hồi trong phân sau 5 ngày và < 0,2% đã được thu hồi trong nước tiểu. Ước tính khả dụng sinh học đường uống montelukast chỉ ra rằng montelukast và các chất chuyển hóa của nó hầu như chỉ được bài tiết thông qua mật.

**Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

Không cần thiết điều chỉnh liều lượng cho người cao tuổisuy gan từ nhẹ đến trung bình. Nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận chưa được thực hiện. Vì montelukast và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua tuyến đường mật, nên không điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận. Không có số liệu về dược động học của montelukast ở bệnh nhân suy gan nặng (> 9 điểm Child-Pugh).

Với liều cao montelukast (20 - và 60 lần liều khuyến cáo dành cho người lớn), nồng độ theophyllin trong huyết tương giảm. Không quan sát thấy hiệu ứng này ở liều khuyến cáo 10 mg mỗi ngày một lần.

**An toàn tiền lâm sàng**

Trong các nghiên cứu độc tính động vật, theo các xét nghiệm hóa sinh thì sự thay đổi nồng độ ALT, glucose, phospho và triglycerid trong máu rất nhẹ. Các dấu hiệu độc tính trên động vật là tăng bài tiết nước bọt, các triệu chứng dạ dày-ruột, đi ngoài phân lỏng và sự mất cân bằng ion. Những dấu hiệu đó xảy ra khi dùng liều mà tác động của thuốc trên toàn cơ thể gấp hơn 17 lần so với khi dùng liều lâm sàng. Ở khỉ, các tác dụng phụ xuất hiện khi dùng liều từ 150 mg/kg/ngày (tác động của thuốc trên toàn thân gấp hơn 232 lần so với khi dùng liều lâm sàng). Trong các nghiên cứu trên động vật, montelukast không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay khả năng sinh sản ở liều dùng có tác động trên toàn thân gấp hơn 24 lần so với khi dùng liều lâm sàng. Trong nghiên cứu khả năng sinh sản ở chuột mẹ với liều dùng 200 mg/kg/ngày (tác động trên toàn thân lớn hơn 69 lần so với khi dùng liều lâm sàng), ghi nhận được sự giảm nhẹ trọng lượng ở chuột con. Trong các nghiên cứu trên thỏ, khi dùng liều có tác động trên toàn thân gấp hơn 24 lần so với khi dùng liều lâm sàng, nhận thấy tỷ lệ của sự hóa xương không đầy đủ cao hơn so với động vật kiểm soát đồng thời. Không nhận thấy bất thường ở chuột. Montelukast đã được chứng minh đi qua được hàng rào nhau thai và tiết vào sữa động vật.

Cipla Pharma Pvt. Ltd. Mumbai

https://trungtamthuoc.com/

Không có trường hợp tử vong sau khi uống liều đơn montelukast natri tối đa lên đến 5000 mg/kg ở chuột (15.000 mg/m$^2$ và 30.000 mg/m$^2$ tương ứng ở chuột nhắt và chuột cống). Liều này tương đương với 25.000 lần liều khuyến cáo hàng ngày dành cho người lớn của con người (dựa trên trọng lượng bệnh nhân người lớn 50 kg).

Montelukast đã được xác định không gây ra tác hại ánh sáng ở chuột với tia UVA, UVB hoặc vùng ánh sáng nhìn thấy ở liều lên đến 500 mg/kg/ngày (lớn hơn gấp 200 lần dựa trên tác động trên toàn thân).

Montelukast không gây ra đột biến hay khối u trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* ở loài gặm nhấm.

**15. Quy cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên

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

Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ẩm

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: USP

**17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**ZOTA HEALTHCARE LTD.**

Địa chỉ: Plot No. 169, Surat Special Economic Zone, Near Sachin Railway Station, Sachin, City. Surat, Dist: Surat, Gujarat State, Ấn Độ

Omnicals Pharma Pvt. Ltd. Mumbai