



## RIXAMIC

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*  
*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*  
*Để xa tầm tay trẻ em*  
Montelukast 5 mg

### 1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén nhai chứa:

- Thành phần dược chất: Montelukast (dưới dạng montelukast natri) ..... 5 mg
- Thành phần tá dược: Mannitol (Pearlitol 160C), Compri M3, Low-substituted Hydroxypropyl cellulose (L-HPC) LH11, Polyethylen glycol (PEG) 6000 (Polyglykol 6000 PF), Sodium starch glycolate, Aspartam, Mùi dâu bột, Magnesium stearate, Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200).

### 2. Dạng bào chế: Viên nén nhai.

*Mô tả sản phẩm:* Viên nén tròn, màu trắng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

### 3. Chỉ định

**RIXAMIC** được chỉ định:

- Cho trẻ em từ 2-14 tuổi dự phòng và điều trị hen phế quản mạn tính, bao gồm dự phòng cả các triệu chứng hen ban ngày và ban đêm, điều trị người hen nhạy cảm với aspirin.
- Cho trẻ em từ 2-14 tuổi dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức.
- Để làm giảm các triệu chứng ban ngày và ban đêm của viêm mũi dị ứng (viêm mũi dị ứng theo mùa và viêm mũi dị ứng quanh năm cho trẻ em từ 2-14 tuổi).

### 4. Liều dùng và cách dùng

#### Liều dùng:

- Trẻ em 6-14 tuổi bị hen, co thắt phế quản do gắng sức và/hoặc viêm mũi dị ứng

Liều cho trẻ em 6-14 tuổi là mỗi ngày một viên nhai 5 mg. Nhai viên nén trước khi nuốt.

- Trẻ em 2-5 tuổi bị hen, co thắt phế quản do gắng sức và/hoặc viêm mũi dị ứng

Liều cho trẻ em 2-5 tuổi là mỗi ngày một viên nhai 4 mg. Nhai viên nén trước khi nuốt.

#### Khuyến cáo chung

Hiệu lực điều trị của montelukast dựa vào các thông số kiểm tra hen sẽ đạt trong một ngày. Có thể dùng viên nén nhai montelukast 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 kì bị hen nặng hơn.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhi, cho người cao tuổi, người suy thận, người suy gan nhẹ và trung bình, hoặc cho từng giới tính.

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

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

Giám liều các thuốc phối hợp:

- *Thuốc giãn phế quản:* Có thể thêm montelukast vào 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.

- *Corticosteroid dạng hít:* Dùng kết hợp với montelukast mang thêm lợi ích điều trị cho bệnh nhân 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 bệnh nhân, liều lượng corticosteroid dạng hít có thể rút khỏi hoàn toàn. Không nên thay thế đột ngột thuốc corticosteroid dạng hít bằng montelukast.

#### Cách dùng:

- Nhai viên nén trước khi nuốt. Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

- Đối với bệnh nhân hen phế quản, nên dùng thuốc vào buổi tối.
- Đối với viêm mũi dị ứng, thời gian dùng thuốc tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân.
- Với người bệnh vừa hen vừa viêm mũi dị ứng nên dùng mỗi ngày một liều vào buổi tối.

### 5. Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

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

Có thể phải giảm corticosteroid dạng hít dần dần với sự giám sát của bác sỹ, nhưng không được thay thế đột ngột corticosteroid dạng uống hoặc hít bằng montelukast.

Đã có báo cáo về các tác dụng thần kinh – tâm thần ở người bệnh dùng montelukast (xem phần *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 montelukast hay không. Bác sỹ 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 sỹ biết nếu các tác dụng này xảy ra.

Trong một số trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân dùng thuốc trị hen, bao gồm thuốc đối kháng thụ thể leukotriene, đã gặp một hoặc nhiều phản ứng sau đây: tăng bạch cầu ưa eosin, phát ban viêm mạch, làm nặng hơn các triệu chứng ở phổi, các biến chứng ở tim và/hoặc bệnh thần kinh đôi khi được chẩn đoán là hội chứng Churg-Strauss là viêm mạch tăng bạch cầu ưa eosin hệ thống. Các trường hợp này đôi khi có liên quan tới sự giảm hoặc ngừng liệu pháp corticosteroid đường uống. Mặc dù chưa xác định được mối quan hệ nhân quả với chất đối kháng thụ thể leukotriene, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ lâm sàng khi dùng montelukast.

Điều trị bằng montelukast vẫn yêu cầu tránh sử dụng aspirin và các thuốc chống viêm non-steroid khác ở bệnh nhân hen phế quản nhạy cảm với aspirin.

#### *Sử dụng cho trẻ em*

Montelukast đã được nghiên cứu trên bệnh nhi từ 6 tháng đến 14 tuổi (xem phần *Liều dùng và cách dùng*). Chưa có nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi. Các nghiên cứu cho thấy montelukast không ảnh hưởng lên tỷ lệ phát triển của trẻ em.

#### *Sử dụng cho người cao tuổi*

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không thấy có khác biệt gì về tính an toàn và hiệu quả của montelukast liên quan đến tuổi tác.

### Cảnh báo tá dược

**RIXAMIC** có chứa:

- Sucrose (Compri M3): Có thể gây hại cho răng. Bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.
- Aspartam: Sản phẩm này chứa 2,10 mg aspartam trong mỗi viên. Aspartam là một nguồn phenylalanin và có thể gây nguy hiểm cho người bị phenylketonuria (PKU), một bệnh di truyền hiếm gặp do cơ thể không thể đào thải chất này. Không có dữ liệu lâm sàng hoặc phi lâm sàng liên quan đến việc sử dụng aspartam ở trẻ em dưới 12 tuần tuổi.
- Natri: Ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, có thể xem như “không chứa natri”.

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

#### Phụ nữ có thai:

Chỉ sử dụng montelukast khi mang thai khi thật cần thiết. Dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu và hồi cứu được công bố với việc sử dụng montelukast ở phụ nữ mang thai đánh giá dị tật bẩm sinh lớn không xác lập được nguy cơ liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu có sẵn có những hạn chế về phương pháp, bao gồm cỡ mẫu nhỏ, trong một số trường hợp thu thập dữ liệu



hội cứu và các nhóm so sánh không nhất quán.

#### 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.

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

Montelukast dự kiến sẽ không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, phản ứng của từng cá nhân đối với thuốc có thể khác nhau. Một số tác dụng không mong muốn (như chóng mặt và buồn ngủ) đã được báo cáo với montelukast có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc trên một số bệnh nhân.

### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

#### ***Tương tác thuốc:***

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

Phenobarbital, chất gây chuyển hóa ở gan, làm giảm diện tích dưới đường cong trong huyết tương (AUC) của montelukast xấp xỉ 40% khi dùng một liều duy nhất montelukast 10 mg. Không khuyến cáo điều chỉnh liều montelukast. Cần thực hiện theo dõi lâm sàng thích hợp khi chất gây cảm ứng enzyme CYP mạnh như phenobarbital hoặc rifampicin đang dùng đồng thời cùng montelukast.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy montelukast là chất ức chế CYP 2C8. Tuy nhiên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc trên lâm sàng của montelukast và rosiglitazone (là cơ chất đại diện cho các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP 2C8) lại cho thấy montelukast không ức chế CYP 2C8 *in vivo*. Do đó, montelukast được dự đoán 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 một cơ chất của CYP 2C8, 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 làm tăng mức tiếp xúc toàn thân của montelukast lên 4,4 lần. Dùng đồng thời itraconazole, một chất ức chế mạnh CYP 3A4 với gemfibrozil và montelukast không làm tăng thêm mức tiếp xúc toàn thân của montelukast. Ảnh hưởng của gemfibrozil lên mức tiếp xúc toàn thân 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 (ví dụ: 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 montelukast ở bệnh nhân dùng đồng thời với gemfibrozil. 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 được dự đoán trước. Thêm vào đó, dùng đồng thời montelukast với một mình itraconazole không làm tăng đáng kể mức tiếp xúc toàn thân của montelukast.

#### ***Tương kỵ thuốc:***

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

### **10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)**

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

- Viên nén bao phim 10 mg ở khoảng 4.000 bệnh nhân người lớn và thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.
- Viên nén nhai 5 mg ở khoảng 1.750 bệnh nhân trẻ em từ 6-14 tuổi.
- Viên nén nhai 4 mg ở 851 bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi.
- Cốm 4 mg ở 175 bệnh nhân trẻ em từ 6 tháng - 2 tuổi.

Montelukast đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân bị hen ngắt quãng như sau:



- Cốm và viên nén nhai 4 mg ở 1.038 bệnh nhân trẻ em từ 6 tháng - 5 tuổi

Montelukast đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân bị hen kèm viêm mũi dị ứng theo mùa như sau:

- Viên nén bao phim 10 mg ở khoảng 400 bệnh nhân người lớn và thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.

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

| Nhóm hệ cơ quan                                     | Người lớn và thiếu niên từ 15 tuổi trở lên<br>(2 nghiên cứu 12 tuần; n=795) | Bệnh nhân trẻ em 6-14 tuổi<br>(1 nghiên cứu 8 tuần; n=201)<br>(2 nghiên cứu 56 tuần; n=615) | Bệnh nhân trẻ em 2-5 tuổi<br>(1 nghiên cứu 12 tuần; n=461)<br>(1 nghiên cứu 48 tuần; n=278) | Bệnh nhân trẻ em 6 tháng - 2 tuổi<br>(1 nghiên cứu 6 tuần; n=175) |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn hệ thần kinh                               | Nhức đầu                                                                    | Nhức đầu                                                                                    | -                                                                                           | Tăng vận động                                                     |
| Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất                 | -                                                                           | -                                                                                           | -                                                                                           | Hen                                                               |
| Rối loạn tiêu hóa                                   | Đau bụng                                                                    | -                                                                                           | Đau bụng                                                                                    | Tiêu chảy                                                         |
| Rối loạn da và mô dưới da                           | -                                                                           | -                                                                                           | -                                                                                           | Viêm da eczema<br>Phát ban                                        |
| Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc | -                                                                           | -                                                                                           | Khát                                                                                        | -                                                                 |

Với điều trị kéo dài trong các thử nghiệm lâm sàng trên số lượng bệnh nhân hạn chế trong thời gian đến 2 năm đối với người lớn và đến 12 tháng đối với bệnh nhân trẻ em từ 6-14 tuổi, hồ sơ về an toàn không thay đổi.

Về mặt tổng thể, 502 bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi được điều trị bằng montelukast trong 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, hồ sơ về an toàn cũng không thay đổi ở những bệnh nhân này.

Hồ sơ về an toàn ở bệnh nhân trẻ em từ 6 tháng - 2 tuổi không thay đổi khi điều trị đến 3 tháng.

Nói chung montelukast dung nạp tốt. Các tác dụng ngoại ý thường nhẹ và thường không cần ngừng thuốc. Tỷ lệ chung của các tác dụng ngoại ý của montelukast tương đương với nhóm placebo.

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

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

*Phân tích tổng hợp từ kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng*

Đã tiến hành phân tích tổng hợp 41 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng placebo (gồm 35 nghiên cứu ở bệnh nhân  $\geq 15$  tuổi và 6 nghiên cứu ở bệnh nhi 6-14 tuổi) bằng phương pháp đánh giá hợp lệ về tình trạng tự tử. Trong số 9929 bệnh nhân dùng montelukast và 7780 bệnh nhân dùng placebo trong các nghiên cứu này, chỉ có một bệnh nhân có ý tưởng tự tử ở nhóm dùng montelukast. Không có các trường hợp nào đã tiến hành tự sát hoặc mưu tính tự tử hoặc có các hành động chuẩn bị hướng đến hành vi tự tử ở cả hai nhóm điều trị.

Đã tiến hành một phân tích tổng hợp riêng rẽ khác từ 46 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng placebo (35 nghiên cứu ở bệnh nhân  $\geq 15$  tuổi, 11 nghiên cứu ở bệnh nhi từ 3 tháng đến 14 tuổi) đánh giá các tác dụng bất lợi liên quan đến hành vi (BRAE). Trong số 11.673 bệnh nhân dùng montelukast và 8.827 bệnh nhân dùng placebo ở các nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 BRAE ở nhóm dùng montelukast và placebo lần lượt là 2,73% và 2,27%; với tỉ số chênh là 1,12 (95% CI [0,93; 1,36]).



Các thử nghiệm lâm sàng trong các phân tích tổng hợp này không phải được thiết kế chuyên biệt để đánh giá hành vi tự tử hoặc BRAE.

#### Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các phản ứng không mong muốn được báo cáo trong sử dụng hậu mãi được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan và các phản ứng bất lợi đặc hiệu, trong bảng dưới đây. Loại tần suất được ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng liên quan.

| Nhóm hệ cơ quan                     | Tác dụng không mong muốn                                                                                                                                                        | Loại tần suất* |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng  | Nhiễm khuẩn 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 ưa eosin ở gan                                                                                                                                              | Rất hiếm gặp   |
| Rối loạn tâm thần                   | 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 câu kính, bồn chồn, run§) | Ít gặp         |
|                                     | Rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, tật máy giặt (tic)                                                                                                                            | Hiếm gặp       |
|                                     | Áo giác, mất định hướng, suy nghĩ và hành vi tự tử, triệu chứng ám ảnh cưỡng chế, chứng khó nói                                                                                 | Rất hiếm gặp   |
| 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 <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i> )                                                                                             | Rất hiếm gặp   |
|                                     | Tăng bạch cầu ưa eosin 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, hồng ban đa dạng                                                                                                                                                   | Rất hiếm gặp   |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết    | Đau khớp, đau cơ bao gồm chuột rút cơ                                                                                                                                           | Ít gặp         |
| Rối loạn thận và tiết niệu          | Đái dầm ở trẻ em                                                                                                                                                                | Ít gặp         |
| Rối loạn chung và tình trạng cơ thể | Sốt‡                                                                                                                                                                            | Thường gặp     |
|                                     | Suy nhược/mệt mỏi, khó chịu, phù nề                                                                                                                                             | Ít gặp         |

\* Loại tần suất: Được xác định đối với từng tác dụng 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 thường gặp” ở bệnh nhân dùng montelukast, cũng được báo cáo là “Rất thường gặp” 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.



## **Báo cáo các phản ứng có hại**

*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. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Phường Cửa Nam - Hà Nội. Điện thoại: 0243 9335 618; Fax: 0243 9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.*

## **11. Quá liều và cách xử trí**

Không có thông tin đặc hiệu về việc điều trị khi dùng quá liều montelukast. Trong các nghiên cứu về hen mạn tính, montelukast được dùng tới 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 tác dụng không mong muốn 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. 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 tác dụng không mong muốn. 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.

Chưa rõ montelukast có thể thẩm tách được qua màng bụng hay lọc máu.

## **12. Đặc tính dược lực học**

*Nhóm dược lý:* Thuốc uống đối kháng chọn lọc trên thụ thể (receptor) của leukotriene, ức chế đặc hiệu thụ thể cysteinyl leukotriene CysLT<sub>1</sub>.

*Mã ATC:* R03D C03.

### Cơ chế tác dụng

Các cysteinyl leukotriene (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) là những eicosanoid có tiềm năng gây viêm mạnh, được tiết ra từ nhiều loại tế bào, bao gồm tế bào hạt và bạch cầu ưa eosin. Các chất trung gian quan trọng tiền hen này được gắn vào các thụ thể cysteinyl leukotriene (CysLT). Các thụ thể CysLT<sub>1</sub> (CysLT<sub>1</sub>) 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 leukotriene 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 chất có tính chống viêm, cải thiện được các thông số về viêm trong hen. Dựa vào các thử nghiệm về hóa sinh và dược lý, montelukast chứng tỏ có ái lực cao và có độ chọn lọc với thụ thể CysLT<sub>1</sub> (tác dụng này trội hơn ở các thụ thể khác cũng quan trọng về dược lý, như các thụ thể prostanoid, cholinergic hoặc  $\beta$ -adrenergic). Montelukast ức chế mạnh các tác dụng sinh lý của LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> tại thụ thể CysLT<sub>1</sub> mà không hề có tác dụng chủ vận.

Ở bệnh nhân hen, montelukast ức chế các thụ thể cysteinyl leukotriene ở đường thở chứng minh qua khả năng ức chế sự co thắt phế quản do hít LTD<sub>4</sub>. Với các liều dưới 5 mg đã phong bế được sự co thắt phế quản do LTD<sub>4</sub>. 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  $\beta$ .

### Nghiên cứu lâm sàng trong hen

Trong các nghiên cứu lâm sàng, montelukast có hiệu lực ở bệnh nhân người lớn và trẻ em để ngăn ngừa và điều trị hen mạn tính, bao gồm ngăn ngừa sự co thắt phế quản do tập luyện. Montelukast có hiệu lực khi dùng riêng rẽ hoặc khi phối hợp với các thuốc khác trong chỉ định duy trì để điều trị hen mạn tính. Có thể phối hợp montelukast với corticosteroid dạng hít, sẽ có tác dụng hiệp đồng để kiểm soát hen hoặc để giảm bớt liều lượng corticosteroid hít trong khi duy trì sự ổn định lâm sàng.

*Người từ 15 tuổi trở lên*



Trong hai nghiên cứu mù kép, kéo dài 12 tuần, có đối chứng placebo, được thiết kế tương tự nhau, ở bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên bị hen, dùng montelukast uống mỗi ngày 1 lần một liều 10 mg vào buổi tối, cho thấy có cải thiện rõ rệt về các thông số kiểm soát hen đo đặc qua các triệu chứng hen, hậu quả do hen, chức năng hô hấp và “nhu cầu” sử dụng chất chủ vận  $\beta$ .

Montelukast cải thiện rõ rệt các triệu chứng ban ngày qua báo cáo của bệnh nhân và sự thức giấc ban đêm, so sánh với placebo. Hậu quả đặc hiệu của hen, bao gồm xuất hiện các cơn hen, cần sự trợ giúp của corticosteroid, ngừng thuốc do cơn hen nặng hơn, cơn kịch phát hen và số ngày thoát khỏi hen đều được cải thiện rõ so với placebo. Những đánh giá tổng quát của bác sỹ và người bệnh về hen, cũng như các đánh giá về chất lượng sống đặc hiệu với bệnh hen (trong mọi lĩnh vực, bao gồm hoạt động bình thường hàng ngày và các triệu chứng hen) đều tốt hơn rõ rệt so với ở nhóm chứng. Montelukast cải thiện rõ rệt thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên vào buổi sáng ( $FEV_1$ ), tốc độ thở ra tối đa buổi sáng và buổi chiều (PEFR) và cũng làm giảm một cách có ý nghĩa nhu cầu thuốc chủ vận  $\beta$  khi so sánh với placebo.

Hiệu quả điều trị thường đạt được sau liều đầu tiên và duy trì trong khoảng 24 giờ. Hiệu quả điều trị cũng ổn định khi dùng liên tục mỗi ngày 1 lần trong các thử nghiệm kéo dài tới 1 năm. Ngừng thuốc sau khi dùng montelukast 12 tuần không gây phản ứng dội ngược làm bệnh hen nặng thêm.

So sánh với beclomethason dạng hít (mỗi lần 200  $\mu$ g, 2 lần mỗi ngày bằng dụng cụ khuếch tán), thấy montelukast có đáp ứng ban đầu nhanh hơn, mặc dù qua nghiên cứu kéo dài 12 tuần, beclomethason có tác dụng điều trị trung bình lớn hơn. Tuy nhiên, nhóm dùng montelukast có tỷ lệ phần trăm cao đạt được đáp ứng lâm sàng tương đương beclomethason dạng hít.

#### *Trẻ em từ 6 tuổi đến 14 tuổi*

Trẻ em 6-14 tuổi, dùng một viên nhai 5 mg vào buổi tối làm giảm rõ rệt cơn kịch phát hen, cải thiện sự đánh giá tổng quát của bố mẹ và chất lượng sống đặc hiệu do hen ở trẻ em, so sánh với placebo. Montelukast cũng cải thiện rõ rệt  $FEV_1$  buổi sáng, làm giảm tổng “nhu cầu” liều trong ngày của chất chủ vận  $\beta$ . Hiệu quả điều trị đạt được sau liều đầu tiên và ổn định tới 6 tháng dùng liên tục, mỗi ngày một lần.

#### *Sự tăng trưởng ở bệnh nhi mắc bệnh hen*

Hai nghiên cứu lâm sàng có đối chứng cho thấy montelukast không ảnh hưởng khả năng phát triển cơ thể ở bệnh nhi trước khi dậy thì mắc bệnh hen. Trong một nghiên cứu trên trẻ em 6 tuổi đến 11 tuổi, sự phát triển cơ thể được đánh giá bằng sự phát triển chiều dài cẳng chân, nhóm dùng montelukast 5 mg mỗi ngày một lần trong 3 tuần cho kết quả tương tự nhóm dùng giả dược, và ở nhóm dùng budesonid dạng khí dung (200  $\mu$ g mỗi ngày hai lần) trong 3 tuần thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược. Trong một nghiên cứu kéo dài 56 tuần ở trẻ em 6 tuổi đến 8 tuổi, biểu đồ phát triển ở trẻ dùng montelukast 5 mg mỗi ngày một lần tương tự như nhóm dùng giả dược (giá trị LS trung bình cho montelukast và giả dược tương ứng là: 5,67 và 5,64 cm/năm), và ở nhóm dùng beclomethason khí dung (200  $\mu$ g, mỗi ngày hai lần) thì trị số này thấp hơn một cách có ý nghĩa (giá trị LS trung bình: 4,86 cm/năm) ở bệnh nhi dùng khí dung, so với nhóm dùng giả dược [khác biệt giá trị trung bình LS (độ tin cậy 95%): -0,78 (-1,06; -0,49) cm/năm]. Cả montelukast và beclomethason đều cho lợi ích lâm sàng trong điều trị bệnh nhân hen nhẹ một cách có ý nghĩa so với nhóm dùng giả dược.

#### *Trẻ em từ 6 tháng tới 5 tuổi*

Trong nghiên cứu 12 tuần, đối chứng placebo ở trẻ em 2-5 tuổi, cho uống montelukast mỗi ngày một lần 4 mg, đã cải thiện vững bền các thông số kiểm soát hen, không phụ thuộc vào điều trị phối hợp với thuốc ngừa hen, so sánh với placebo. 60% bệnh nhân không dùng cách điều trị kiểm soát hen khác. Montelukast cải thiện rõ các triệu chứng ban ngày (bao gồm ho, khó khè, rối loạn về thở và hạn chế hoạt động) và các triệu chứng ban đêm khi so sánh với placebo. Montelukast cũng làm giảm rõ rệt “nhu cầu” thuốc chủ vận  $\beta$  và corticosteroid cấp cứu so với placebo. Bệnh nhân dùng montelukast có ngày hết hen nhiều hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân ở nhóm placebo. Hiệu lực điều trị thấy ngay sau liều đầu tiên. Thêm nữa, số lượng bạch cầu ưa eosin trong máu toàn phần cũng giảm rõ rệt.



Hiệu lực của montelukast ở trẻ em từ 6 tháng tuổi tới 2 tuổi được ngoại suy từ kết quả ở bệnh nhi trên 2 tuổi bị hen và dựa vào các dữ liệu dược động học tương tự cũng như vào liệu trình, sinh lý bệnh học và tác dụng của thuốc về cơ bản tương đương khi so sánh 2 nhóm tuổi trên đây.

#### *Tác dụng trên bệnh nhân dùng phối hợp corticosteroid dạng hít*

Những nghiên cứu riêng rẽ ở người lớn cho thấy khả năng montelukast phối hợp với corticosteroid dạng hít có tác dụng hiệp đồng trong lâm sàng và cho phép giảm liều steroid khi dùng phối hợp. Trong nghiên cứu có đối chứng placebo, bệnh nhân khởi đầu dùng corticosteroid dạng hít với liều khoảng 1600 µg mỗi ngày, trong giai đoạn sử dụng placebo đã giảm được tỷ lệ sử dụng steroid khoảng 37%. Hơn nữa, montelukast còn giúp giảm 47% liều corticosteroid dạng hít so với 30% ở nhóm dùng placebo. Trong một nghiên cứu khác, montelukast đem lại lợi ích lâm sàng cộng thêm trên các đối tượng được duy trì nhưng không kiểm soát được thích đáng với corticosteroid dạng hít (400 µg beclomethason mỗi ngày). Ngừng hoàn toàn và đột ngột beclomethason ở bệnh nhân dùng phối hợp montelukast với beclomethason gây tác hại về lâm sàng ở một số trường hợp, chứng tỏ nên ngừng thuốc dần dần theo mức dung nạp hơn là ngừng đột ngột. Với bệnh nhân mẫn cảm với aspirin, hầu hết trong số đó là khi phối hợp corticosteroid với dạng hít và/hoặc uống, montelukast đã có cải thiện đáng kể về các thông số kiểm soát hen.

#### *Tác dụng trên bệnh nhân co thắt phế quản do gắng sức*

Montelukast 10 mg uống một lần mỗi ngày sẽ ngăn ngừa được sự co thắt phế quản do gắng sức ở người từ 15 tuổi trở lên. Trong nghiên cứu 12 tuần, montelukast cho thấy ức chế rõ rệt mức độ và thời gian giảm sút FEV<sub>1</sub> hơn 60 phút sau gắng sức, phần trăm giảm FEV<sub>1</sub> tối đa sau gắng sức và thời gian hồi phục 5% của FEV<sub>1</sub> trước khi gắng sức. Hiệu quả bảo vệ này là hằng định xuyên suốt quá trình điều trị, chứng tỏ không có tình trạng quen thuốc. Trong một nghiên cứu bất chéo riêng biệt, thấy tác dụng bảo vệ này đạt được sau 2 ngày dùng thuốc, mỗi ngày uống một lần. Với bệnh nhi 6-14 tuổi, cho uống viên nén nhai 5 mg, trong một nghiên cứu bất chéo tương tự, cũng thấy có tác dụng bảo vệ như ở người lớn và sự bảo vệ này được duy trì suốt khoảng cách liều (24 giờ).

#### *Tác dụng trên viêm trong hen*

Trong các nghiên cứu lâm sàng, montelukast được chứng minh ức chế cả sự co thắt phế quản ở pha sớm và pha muộn do dị nguyên. Vì sự thâm nhiễm tế bào viêm (bạch cầu ưa eosin) là đặc trưng quan trọng của bệnh hen, nên đã có khảo sát ảnh hưởng của montelukast lên bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại biên và ở đường thở. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở pha IIb/III, montelukast cho thấy làm giảm rõ rệt các bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại biên, giảm 15% so với khởi điểm và so với placebo. Ở bệnh nhi từ 6 đến 14 tuổi, montelukast làm giảm bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại biên 13% qua 8 tuần điều trị so với nhóm placebo. Montelukast cũng làm giảm rõ rệt bạch cầu ưa eosin ở đường thở, trong đờm so với nhóm placebo. Trong nghiên cứu này, lượng bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại biên giảm và tiêu chí đánh giá lâm sàng về hen cải thiện trong nhóm điều trị với montelukast.

#### Nghiên cứu lâm sàng - Viêm mũi dị ứng

Hiệu lực của montelukast trong điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa được nghiên cứu trong các thử nghiệm tương tự ngẫu nhiên, mù kép, kéo dài 2 tuần, có đối chứng placebo, trên 4924 bệnh nhân (có 1751 người dùng montelukast). Những bệnh nhân ≥ 15 tuổi, có tiền sử viêm mũi dị ứng theo mùa, xét nghiệm ngoài da dương tính trong ít nhất một mùa gập dị nguyên và có những triệu chứng rõ rệt về viêm mũi dị ứng theo mùa vào lúc khởi đầu công trình nghiên cứu.

Trong một phân tích phối hợp của 3 nghiên cứu chủ chốt, sử dụng montelukast viên nén 10 mg cho 1189 bệnh nhân (mỗi ngày 1 lần vào buổi tối) làm cải thiện rõ rệt các tiêu chí chính, chỉ số các triệu chứng ở mũi lúc ban ngày và các biểu hiện lâm sàng (như xung huyết mũi, chảy nước mũi, ngứa mũi, hắt hơi); chỉ số các triệu chứng ban đêm (như xung huyết mũi khi thức, khó ngủ, thức giấc nhiều lần ban đêm); chỉ số tổng hợp các triệu chứng (bao gồm cả hai chỉ số triệu chứng mũi ban ngày và ban đêm); và qua đánh giá tổng quát của bệnh nhân và bác sỹ về viêm mũi dị ứng so với placebo.

Trong một nghiên cứu 4 tuần khác, montelukast mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng cho thấy hiệu lực trong 2 tuần đầu mạnh hơn rõ rệt so với placebo và phù hợp với hiệu lực ghi nhận trong các nghiên cứu dùng liều vào buổi tối. Hơn nữa, hiệu lực qua toàn bộ 4 tuần cũng nhất quán với kết quả của 2 tuần.



Với bệnh nhân trên 15 tuổi bị viêm mũi dị ứng theo mùa, montelukast cho thấy làm giảm trung bình 13% lượng bạch cầu ưa eosin trong máu ngoại biên so với placebo, qua các thời kỳ điều trị mùa kíp. Hiệu lực của montelukast điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm được nghiên cứu trong hai nghiên cứu có đối chứng placebo, thiết kế tương tự, chia nhóm ngẫu nhiên, mùa kíp kéo dài 6 tuần, trên 3235 bệnh nhân (trong đó 1632 người dùng montelukast). Tuổi bệnh nhân là 15-82 tuổi có tiền sử viêm mũi dị ứng quanh năm, xét nghiệm da kết quả dương tính do dị nguyên quanh năm (bao gồm dị nguyên bụi nhà, lông động vật, bào tử mốc) và có các triệu chứng nổi bật về viêm mũi dị ứng quanh năm khi khởi đầu điều trị.

Trong một nghiên cứu, montelukast 10 mg sử dụng 1 lần mỗi ngày cho 1000 bệnh nhân được chứng minh cải thiện rõ rệt về tiêu chí chính, các chỉ số về triệu chứng ở mũi ban ngày (xung huyết mũi, chảy nước mũi, hắt hơi) so với placebo. Montelukast cũng cho thấy cải thiện viêm mũi dị ứng qua đánh giá của bệnh nhân như nêu trong tiêu chí phụ về Đánh Giá Toàn Cầu triệu chứng Viêm Mũi Dị Ứng bởi Bệnh Nhân và thang điểm đánh giá chung Chất Lượng Cuộc Sống Trong Bệnh Viêm Kết Mạc-Mũi (trung bình điểm số của 7 lĩnh vực hoạt động: giấc ngủ, các triệu chứng không-mũi/không-mắt, các vấn đề trong thực hành, các triệu chứng ở mũi, các triệu chứng ở mắt, cảm xúc) so sánh với placebo.

Hiệu lực của montelukast trong điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa ở bệnh nhi 2-14 tuổi và trong điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm ở bệnh nhi 6 tháng đến 14 tuổi được chứng minh bằng cách ngoại suy từ hiệu lực của thuốc này ở bệnh nhân  $\geq 15$  tuổi bị viêm mũi dị ứng cùng với giả định là diễn biến bệnh, bệnh học và tác dụng của thuốc về cơ bản đều giống nhau ở các quần thể này.

### **13. Đặc tính dược động lực**

#### Hấp thu

Sau khi uống, montelukast được 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.

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% trong một bữa ăn tiêu chuẩn. Thức ăn không có ảnh hưởng lớn trong lâm sàng khi dùng thuốc dài ngày.

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.

Dạng cốm uống 4 mg có tương đương sinh học với viên nén nhai 4 mg khi dùng cho người lớn lúc đói. Việc dùng montelukast dạng cốm hạt chung với nước sốt táo hoặc trong bữa ăn chuẩn không gây ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào tới dược động học của thuốc xác định bởi diện tích dưới đường cong AUC (1225,7 so với 1223,1 ng\*giờ/mL có hoặc không có kèm nước sốt táo và 1191,8 so với 1148,5 ng\*giờ/mL có hoặc không có kèm bữa ăn chuẩn).

Hiệu lực và độ an toàn đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng, khi dùng viên nén nhai 4 mg, viên nén nhai 5 mg, viên nén bao phim 10 mg, uống không tính đến thời gian bữa ăn. Độ an toàn của montelukast cũng được chứng minh trong nghiên cứu lâm sàng đối với uống dạng cốm hạt 4 mg mà không tính đến thời gian bữa ăn.

#### 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 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.

#### Sinh 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.



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

#### Thải trừ

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

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

#### 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 bằng chứng lâm sàng trên bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh >9).

**14. Quy cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ; 5 vỉ; 10 vỉ x 10 viên. 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, Việt Nam

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

