

MẪU NHÃN THUỐC NHÃN HỘP

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 12 / 6 / 2014

PHAGOFI 4
Montelukast 4 mg

R Thuốc bán theo đơn Hộp 3 vỉ x 10 viên nén
GMP-WHO

PHAGOFI 4
Montelukast 4 mg

COPHAVINA Chi nhánh CTCP Armephaco
XI NGHIỆP DƯỢC PHẨM 150
112 Trần Hưng Đạo - Q.1 - TP. Hồ Chí Minh

Phân phối bởi:
Công ty TNHH Dược phẩm **Y.A.C**
20/30 Hồ Bắc Di-Phường Tây Thạnh-Q.Tân Phú-TP.HCM

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén chứa Montelukast (dạng dưới dạng Montelukast natri) 4mg
Tá dược... v.v. 1 viên nén

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng-cách dùng và các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

Tiêu chuẩn: TCCS
SDK /Reg.No:

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

BẢO QUẢN:
Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

PHAGOFI 4
Montelukast 4 mg

R Thuốc bán theo đơn Hộp 3 vỉ x 10 viên nén
GMP-WHO

COPHAVINA Chi nhánh CTCP Armephaco
XI NGHIỆP DƯỢC PHẨM 150
112 Trần Hưng Đạo - Q.1 - TP. Hồ Chí Minh

Phân phối bởi:
Công ty TNHH Dược phẩm **Y.A.C**
20/30 Hồ Bắc Di-Phường Tây Thạnh-Q.Tân Phú-TP.HCM

PHAGOFI 4
Montelukast 4 mg

NSX (Mfg date):
Số lô SX (Batch No):
HD (Exp date):

Tỷ lệ: 100%

Ngày 04 tháng 03 năm 2014
Giám đốc cơ sở sản xuất thuốc

**KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC**



DS. Nguyễn Hữu Duy

MẪU NHÃN THUỐC

NHÃN VỈ



Tỷ lệ: 100%

Ngày 04 tháng 03 năm 2014

Giám đốc cơ sở sản xuất thuốc

KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC



DS. Nguyễn Hữu Duy



THÀNH PHẦN:

Montelukast (dùng dưới dạng Montelukast natri) 4mg

Tá dược: Suralose, Mannitol, Cellulose Microcrystalline 102, Crospovidone, Sodium

Croscarmellose, Colloidal Silicon Dioxide, Cherry Flavor, Magnesium Stearate v.đ 1 viên nén

*** Dược lực học:**

Phân loại: Thuốc đối kháng thụ thể Leukotriene.

Các cysteinyl leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) là các eicosanoid có khả năng gây ra phản ứng viêm; chúng được giải phóng từ nhiều tế bào khác nhau bao gồm có đường bào và bạch cầu ưa eosin. Các chất trung gian quan trọng tiền hen này được gắn vào các thụ thể cysteinyl leucotriene (CysLT). Các thụ thể CysLT túyp 1 được tìm thấy trong đường hô hấp của người, bao gồm các tế bào cơ trơn và đại thực bào của đường hô hấp và trong các tế bào tiền viêm khác (bao gồm bạch cầu ưa eosin và tế bào tiền tủy. Các CysLT có mối liên hệ với sinh lý bệnh học của hen và viêm mũi dị ứng. Trong bệnh hen, các tác dụng qua trung gian của leukotriene bao gồm một số tác dụng trên đường hô hấp như gây co thắt phế quản, ảnh hưởng tới sự tiết chất nhầy, tính thấm mao mạch và sự bổ sung bạch cầu ưa eosin. Trong viêm mũi dị ứng, các CysLTs được tiết ra từ niêm mạc mũi khi tiếp xúc với dị nguyên trong cả ở pha đầu và pha sau của phản ứng và có liên quan tới các triệu chứng của viêm mũi dị ứng. Sự có mặt của các CysLTs làm tăng sức cản đường hô hấp và các triệu chứng của nghẹt mũi.

Montelukast đường uống có ái lực cao và chọn lọc với thụ thể của CysLT₁. Montelukast có tác dụng làm giãn phế quản sau 2 giờ uống thuốc. Việc dùng với chất chủ vận beta làm tăng tác dụng giãn phế quản của Montelukast. Điều trị bằng Montelukast ức chế cả ở pha sớm và trễ của phản ứng co thắt phế quản gây ra do antigen. So với placebo, Montelukast làm giảm bạch cầu ưa eosin ngoại vi ở người lớn và trẻ em. Trong một nghiên cứu khác, Montelukast làm giảm rõ rệt bạch cầu ưa eosin ở đường hô hấp và tuần hoàn ngoại vi đồng thời cải thiện việc kiểm soát cơn hen.

Trong các nghiên cứu trên người lớn, Montelukast ở liều 10 mg ngày 1 lần, so với placebo, làm tăng rõ rệt thể tích thở ra trong giây đầu tiên vào buổi sáng (FEV1) và tốc độ thở tối đa vào buổi chiều và giúp giảm tổng liều dùng thuốc chủ vận beta.

Nghiên cứu đã chứng minh tác dụng hiệp đồng của Montelukast với thuốc corticosteroid dạng thuốc phun mù. So với việc dùng betametasone dạng xịt, Montelukast có đáp ứng khởi đầu nhanh hơn; mặc dù với nghiên cứu kéo dài 12 tuần, betametasone có tác dụng điều trị trung bình lớn hơn. Tuy nhiên, tỷ lệ cao bệnh nhân điều trị bằng Montelukast có đáp ứng với thuốc ở mức độ tương đương với betametasone.

Trong nghiên cứu lâm sàng đánh giá tác dụng của thuốc với viêm mũi dị ứng ở bệnh nhân hen trên 15 tuổi bị đồng thời viêm mũi dị ứng theo mùa cho thấy, Montelukast 10mg ngày 1 lần cải thiện đáng kể triệu chứng viêm mũi so với placebo.

Với những trường hợp bệnh nhân bị co thắt phế quản do tập luyện (EIB), Montelukast được chứng minh giúp cải thiện đáng kể mức độ co thắt phế quản ở người lớn trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần. Tác dụng này ổn định trong suốt quá trình điều trị. Kết quả tương tự cũng thu được khi dùng thuốc cho bệnh nhi trong một nghiên cứu ngắn hạn. Liều dùng của thuốc trong cả hai nghiên cứu này là dùng 1 lần/ngày

Montelukast giúp kiểm soát cơn hen tốt hơn ở những bệnh nhân bị hen do nhạy cảm với aspirin và dùng đồng thời với hoặc đường uống hoặc dạng xịt corticosteroids.



*** Dược động học:**

Montelukast hấp thu nhanh sau khi uống thuốc khi đói, với dạng viên 10mg, nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}) đạt được sau 3 giờ (T_{max}). Sinh khả dụng trung bình đường uống là 64%. Thức ăn không ảnh hưởng tới sinh khả dụng và C_{max} . Hiệu quả và an toàn trong điều trị của dạng viên 10 mg đã được chứng minh không ảnh hưởng bởi thức ăn.

Montelukast gắn với protein trên 99%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định vào khoảng 8-11 lít. Nghiên cứu trên chuột cho thấy, thuốc qua hàng rào máu não với tỷ lệ thấp. Ngoài ra, nồng độ thuốc sau dùng thuốc 24 giờ ở các mô khác đều rất thấp.

Montelukast bị chuyển hóa nhanh. Trong các nghiên cứu với liều điều trị, nồng độ chất chuyển hóa trong máu không phát hiện được ở trạng thái ổn định cả ở trẻ em và người lớn.

Trong nghiên cứu *In vitro* dùng microsome gan người cho thấy P450 3A4, 2A6 và 2C9 tham gia trong quá trình chuyển hóa của Montelukast. Dựa trên các kết quả khác *in vitro* ở microsome gan người cho thấy các nồng độ điều trị của Montelukast không ức chế P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, hay 2D6. Các chất chuyển hóa có rất ít hoạt tính sinh học

Thanh thải huyết tương của Montelukast trung bình 45 ml/phút ở người khỏe mạnh. Sau khi uống, 86% chất đánh dấu được tìm thấy trong phân của tổng cộng 5 ngày và dưới 0.2% được tìm thấy trong nước tiểu. Điều này cho thấy, Montelukast và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật.

Đặc điểm người bệnh:

Không cần điều chỉnh liều khi dùng thuốc cho người già hoặc bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ tới trung bình. Chưa có nghiên cứu với bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, do thuốc được thải trừ chủ yếu qua mật nên không cần điều chỉnh liều với những bệnh nhân bị suy chức năng thận. Chưa có dữ liệu với những người suy gan nặng (điểm Child-Pugh >9).

CHỈ ĐỊNH: Montelukast 4mg được chỉ định trong các trường hợp:

- Phòng và điều trị hen cho trẻ từ 12 tháng tới 5 tuổi
- Điều trị triệu chứng của viêm mũi dị ứng theo mùa ở trẻ từ 2-5 tuổi, viêm mũi dị ứng quanh năm ở trẻ từ 6 tháng tới 5 tuổi

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Hen phế quản

Trẻ em từ 2- 5 tuổi: 1 viên 4mg

Trẻ em từ 12 – 23 tháng tuổi: 1 viên 4mg bằng cách nghiền mịn rồi hòa với nước.

Viêm mũi dị ứng theo mùa

Trẻ em từ 2- 5 tuổi: 1 viên 4mg

Liều dùng trong điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng quanh năm

Trẻ em từ 2- 5 tuổi: 1 viên 4mg

Trẻ em từ 12 – 23 tháng tuổi: 1 viên 4mg bằng cách nghiền mịn rồi hòa với nước.

Bệnh nhân bị hen và viêm mũi dị ứng

Dùng liều ngày 1 lần vào buổi tối.

QUÁ LIỀU, XỬ TRÍ:

Không có thông tin đặc hiệu để điều trị khi quá liều Montelukast.

Trong 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 quan trọng trong 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

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

Chưa rõ Montelukast có thể thâm nhập được qua màng bụng hay lọc máu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc

*** Thận trọng:**

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 viên thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn. Cần dặn người bệnh tiếp tục dùng thuốc mặc dù cơn hen đã bị khống chế, cũng như trong các thời kỳ bị hen nặng hơn.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhi trong từng nhóm tuổi, 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 người bệnh đang theo các chế độ điều trị khác.

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

Chưa xác định được hiệu lực khi uống Montelukast trong điều trị các cơn hen cấp tính. Vì vậy, không nên dùng các dạng uống để điều trị 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 thầy thuốc, nhưng không được thay thế đột ngột corticosteroid dạng uống hoặc hít bằng Montelukast.

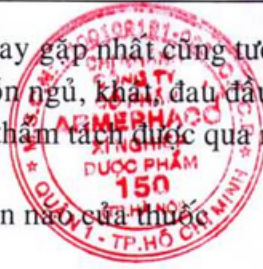
Khi giảm liều corticosteroid dùng đường toàn thân ở người bệnh dùng các thuốc chống hen khác, bao gồm các thuốc đối kháng thụ thể leukotriene sẽ kéo theo trong một số hiếm trường hợp sau: tăng bạch cầu ưa eosin, phát ban, thở ngắn, biến chứng tim và/hoặc bệnh thần kinh có khi chẩn đoán là hội chứng Churg-Strauss là viêm mạch hệ thống có tăng bạch cầu ưa eosin. Mặc dù chưa xác định được sự liên quan nhân quả với các chất đối kháng thụ thể leukotriene, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ lâm sàng khi giảm liều corticosteroid đường toàn thể ở người bệnh dùng Montelukast.

Montelukast đã được nghiên cứu trên bệnh nhi từ 6 tháng đến 14 năm tuổi (xin xem thêm phần Liều lượng và Cách dùng). Chưa có nghiên cứu về tính an toàn và tính hiệu lực 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.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

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 năm tuổi đến 5 năm tuổi bị hen:

Cũng có nghiên cứu đánh giá Montelukast trên 573 bệnh nhi bị hen, từ 2 đến 5 năm tuổi. Trong thử nghiệm lâm sàng 12 tuần có đối chứng placebo, phản ứng có hại liên quan tới thuốc ở $\geq 1\%$ bệnh nhi dùng Montelukast và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm placebo chỉ là khác. Tỷ lệ khác không có khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh hai nhóm điều trị.

Tổng hợp lại, có 426 bệnh nhi bị hen, tuổi từ 2 đến 5 năm tuổi dùng Montelukast kéo dài ít nhất 3 tháng, 230 bệnh nhi dùng kéo dài trên 6 tháng, 63 bệnh nhi dùng kéo dài trên 12 tháng. Khi điều trị kéo dài, thuộc tính các phản ứng có hại không thay đổi.

Trẻ em từ 6 tháng đến 2 năm tuổi bị hen:

Đã nghiên cứu đánh giá Montelukast trên 175 bệnh nhi bị hen, tuổi từ 6 tháng đến 2 năm. Trong thử nghiệm lâm sàng 6 tuần có đối chứng placebo, thấy có phản ứng có hại liên quan tới thuốc ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng Montelukast và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm placebo là tiêu chảy, tăng kích động, hen, viêm da thể chàm và phát ban. Tỷ lệ các phản ứng này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị.

Trẻ em từ 2 năm tuổi đến 5 năm tuổi bị viêm mũi dị ứng theo mùa:

Đã có nghiên cứu đánh giá Montelukast trên 280 bệnh nhi 2-14 năm 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 sáng hoặc buổi chiều thường dung nạp tốt với thuộc tính an toàn tương đương với nhóm placebo. Trong nghiên cứu này, không gặp các phản ứng có tỷ lệ $\geq 1\%$ liên quan đến thuốc và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm placebo ở bệnh nhi dùng Montelukast.

Xin thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Lúc có thai

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

Lúc nuôi con bú

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

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa có cơ sở chứng minh Montelukast ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số ít trường hợp bị chóng mặt khi dùng Montelukast.

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 tới dược động học của các thuốc sau: theophylline, prednisone, prednisolone, 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 cùng dùng phenobarbital. Không cần điều chỉnh liều lượng Montelukast.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy Montelukast là chất ức chế CYP2C8. 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).

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC**

- **Hạn dùng** : 24 tháng, kể từ ngày sản xuất.
- **Bảo quản** : Để nơi khô, nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ánh sáng.
- **Tiêu chuẩn** : Tiêu chuẩn cơ sở.

TRÌNH BÀY:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén



**Chi nhánh CTCP ARMEPHACO
XÍ NGHIỆP DƯỢC PHẨM**

112 Trần Hưng Đạo - Q1 - TP. Hồ Chí Minh

ĐT : (08) 38367413 - 38368554

Fax : 84 - 8 - 38368437

Ngày 27 tháng 02 năm 2014

Giám đốc cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc

**KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC**



DS. Nguyễn Hữu Duy



PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Việt Hùng