

S-WPC-MK0476-MF-052019/EU

RCN000002691-VN- 20200611-Singulair-4mg 5mg- Cramlington

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx **SINGULAIR®**

Viên nén nhai 4mg

Viên nén nhai 5mg

(montelukast natri)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Hoạt chất chính:

Mỗi viên nhai 5 mg chứa 5,2 mg montelukast natri có tương đương phân tử với 5,0 mg gốc acid tự do. Mỗi viên nhai 4 mg chứa 4,16 mg montelukast natri có tương đương phân tử với 4,0 mg gốc acid tự do.

Tá dược:

Mỗi viên nhai 4 mg và 5 mg chứa các tá dược sau: manitol, microcrystalin cellulose, hydroxypropylcellulose, oxyd sắt đỏ, croscarmellose natri, vị anh đào, aspartam và magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

SINGULAIR 4 mg được cung cấp dưới dạng viên nén màu hồng, hình bầu dục, hai mặt lõm, có khắc chữ SINGULAIR trên một mặt và MSD 711 trên mặt kia.

SINGULAIR 5 mg được cung cấp dưới dạng viên nén màu hồng, hình tròn, hai mặt lõm, có khắc chữ SINGULAIR trên một mặt và MSD 275 trên mặt kia.

CHỈ ĐỊNH

SINGULAIR được chỉ định cho trẻ em từ 2-14 tuổi để 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. SINGULAIR được chỉ định cho trẻ em từ 2-14 tuổi để dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức.

SINGULAIR được chỉ định 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).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Dùng SINGULAIR mỗi ngày một lần. Để chữa hen, cần uống thuốc vào buổi tối. Với viêm mũi dị ứng, thời gian dùng thuốc tùy thuộc vào nhu cầu của từng đối tượng.

Với người bệnh vừa hen vừa viêm mũi dị ứng, nên dùng mỗi ngày một liều, vào buổi tối.

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 SINGULAIR dựa vào các thông số kiểm tra hen sẽ đạt trong một ngày. Có thể dùng viên nén nhai SINGULAIR cùng hoặc không cùng thức ăn. Cần dặn người bệnh tiếp tục dùng SINGULAIR 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, cho người cao tuổi, người suy thận, người suy gan nhẹ và trung bình, hoặc cho từng giới tính.

Điều trị SINGULAIR liên quan tới các thuốc chữa hen khác

SINGULAIR 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 SINGULAIR 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 SINGULAIR 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 bác sỹ. 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 SINGULAIR.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

Đã có báo cáo về các tác dụng thần kinh-tâm thần ở người bệnh dùng SINGULAIR (xem 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 SINGULAIR 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 các 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 các chất đối kháng thụ thể leukotriene, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ lâm sàng khi dùng SINGULAIR.

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.

SINGULAIR chứa aspartame, nguồn sinh ra phenylalanine. Bệnh nhân bị phenylketo niệu nên lưu ý mỗi viên nén nhai 5mg chứa phenylalanine tương đương với 0,842 mg phenylalanine mỗi liều, mỗi viên nén nhai 4mg chứa phenylalanine tương đương với 0,674 mg phenylalanine mỗi liều.

Sử dụng cho trẻ em

SINGULAIR đã được nghiên cứu trên bệnh nhi từ 6 tháng đến 14 tuổi (xem CÁCH DÙNG, LIỀU 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 SINGULAIR 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 các thuộc tính an toàn và hiệu quả của SINGULAIR liên quan đến tuổi tác.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chỉ dùng SINGULAIR khi mang thai khi thật cần thiết. Dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu đoàn hệ tiến 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 hồi cứu và các nhóm so sánh không nhất quán.

Phụ nữ cho con bú

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

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

SINGULAIR 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 phụ (như chóng mặt và buồn ngủ) đã được báo cáo với SINGULAIR có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc trên một số bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Có thể dùng SINGULAIR 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 dược 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 Singulair. 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 Singulair.

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 CYP2C8 *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 10mg 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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 và
- 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	Bệnh nhân người lớn và thiếu niên từ 15 tuổi trở lên	Bệnh nhân trẻ em từ 6-14 tuổi	Bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi	Bệnh nhân trẻ em từ 6 tháng - 2 tuổi
-----------------	--	-------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

	(2 nghiên cứu 12 tuần; n=795)	(1 nghiên cứu 8 tuần; n=201) (2 nghiên cứu 56 tuần; n=615)	(1 nghiên cứu 12 tuần; n=461) (1 nghiên cứu 48 tuần; n=278)	(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, 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 SINGULAIR 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 SINGULAIR 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 SINGULAIR 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 SINGULAIR một lần mỗi ngày vào buổi tối thường dung nạp tốt với thuộc 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 $\geq 1\%$ người bệnh dùng SINGULAIR 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 người bệnh ≥ 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 người bệnh dùng SINGULAIR và 7780 người bệnh dùng placebo trong các nghiên cứu này, chỉ có một bệnh nhân có ý tưởng tự tử ở nhóm dùng SINGULAIR. 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 người bệnh ≥ 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 người bệnh dùng SINGULAIR và 8.827 người bệnh dùng placebo ở các nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 BRAE ở nhóm dùng SINGULAIR 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 phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi 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	Phản ứng bất lợi	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 âu, kích động bao gồm hành vi gây hấn hoặc thù địch, trầm cảm, tăng hoạt động tâm thần-vận động (bao gồm dễ bị kích thích, bồn chồn, run§)	Ít gặp
	rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, chứng máy cơ (tic)	Hiếm gặp
	ảo giác, mất định hướng, ý nghĩ và hành vi tự tử, triệu chứng ám ảnh cưỡng chế, loạn phát âm	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 phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)	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 tổn thương gan ứ mật, tổn thương tế bào gan và tổn thương gan dạng 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
	ban đỏ nốt, ban đỏ đa dạng	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ 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 toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	sốt [†]	Thường gặp
	suy nhược/mệt mỏi, khó chịu, phù	Ít gặp

* Loại tần suất: Được xác định đối với từng phản ứng bất lợi theo tỷ lệ mắc 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 ($< 1/10.000$).

† Phản ứng bất lợi này, được báo cáo là rất thường gặp ở những bệnh nhân dùng montelukast, cũng được báo cáo là rất thường gặp ở những bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng.

‡ Phản ứng bất lợi này, được báo cáo là thường gặp ở những bệnh nhân dùng montelukast, cũng được báo cáo là thường gặp ở những bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng.

§ Loại tần suất: Hiếm gặp

BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin đặc hiệu về việc điều trị khi dùng quá liều SINGULAIR. Trong các nghiên cứu về hen mạn tính, SINGULAIR 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 phản ứng phụ 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 SINGULAIR. 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 SINGULAIR 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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: SINGULAIR® (montelukast natri) là thuốc uống đối kháng chọn lọc trên thụ thể (receptor) của leukotriene, ức chế đặc hiệu thụ thể cysteinyl leukotriene CysLT₁.

Mã ATC: R03D C03

Các cysteinyl leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄), 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 týp 1 (CysLT₁) 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 nhày, 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 CysLT₁ (tác dụng này trội hơn ở các thụ thể khác cũng quan trọng về dược lý, như các thụ thể prostanoid, cholinergic hoặc β -adrenergic). Montelukast ức chế mạnh các tác dụng sinh lý của LTC₄, LTD₄, LTE₄ tại thụ thể CysLT₁ mà không hề có tác dụng chủ vận.

Ở bệnh nhân hen, montelukast ức chế các thụ thể cysteinyl leucotriene ở đường thở chứng minh qua khả năng ức chế sự co thắt phế quản do hít LTD₄. Với các liều dưới 5 mg đã phong bế được sự co thắt phế quản do LTD₄. 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 β .

Nghiên cứu lâm sàng trong hen

Trong các nghiên cứu lâm sàng, SINGULAIR có hiệu lực ở người bệnh 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. SINGULAIR 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 SINGULAIR 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 người bệnh từ 15 tuổi trở lên bị hen, dùng SINGULAIR 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 β .

SINGULAIR cải thiện rõ rệt các triệu chứng ban ngày qua báo cáo của người bệnh 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 sĩ 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. SINGULAIR cải thiện rõ rệt thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên vào buổi sáng (FEV₁), 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 β 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 SINGULAIR 12 tuần không gây phản ứng dội ngược làm bệnh hen nặng thêm. So sánh với beclomethasone dạng hít (mỗi lần 200 μ g, 2 lần mỗi ngày bằng dụng cụ khuếch tán), thấy SINGULAIR có đáp ứng ban đầu nhanh hơn, mặc dù qua nghiên cứu kéo dài 12 tuần,

beclomethasone có tác dụng điều trị trung bình lớn hơn. Tuy nhiên, nhóm dùng SINGULAIR có tỷ lệ phần trăm cao đạt được đáp ứng lâm sàng tương đương beclomethasone 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. SINGULAIR cũng cải thiện rõ rệt FEV₁ buổi sáng, làm giảm tổng “nhu cầu” liều trong ngày của chất chủ vận β . 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 lên khả năng phát triển cơ thể ở bệnh nhi trước khi dậy thì mắc bệnh hen. Trong một nghiên cứu trên trẻ em từ 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 kết quả cũng tương tự như nhóm dùng giả dược, và ở nhóm dùng budesonide dạng khí dung (200 μ g mỗi ngày hai lần) trong 3 tuần thì 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 từ 6 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 beclomethasone khí dung (200 μ 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 (Với độ tin cậy 95%) là: -0,78 (-1,06; -0,49) cm/năm]. Cả hai montelukast và beclomethasone đều cho lợi ích lâm sàng trong điều trị các 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 SINGULAIR 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% người bệnh không dùng cách điều trị kiểm soát hen khác. SINGULAIR cải thiện rõ các triệu chứng ban ngày (bao gồm ho, khò khè, rối loạn về thở và hạn chế hoạt động) và các triệu chứng ban đêm khi so sánh với placebo. SINGULAIR cũng làm giảm rõ rệt “nhu cầu” thuốc chủ vận β và corticosteroid cấp cứu so với placebo. Người bệnh dùng SINGULAIR có ngày hết hen nhiều hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với người bệnh 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 SINGULAIR 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 người bệnh dùng phối hợp corticosteroid dạng hít

Những nghiên cứu riêng rẽ ở người lớn cho thấy khả năng SINGULAIR dùng 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, người bệnh 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, SINGULAIR còn giúp giảm 47% liều corticosteroid dạng hít so với 30% ở nhóm dùng placebo. Trong một nghiên cứu khác, SINGULAIR 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 (mỗi ngày dùng 400µg beclomethasone). Ngừng hoàn toàn và đột ngột beclomethasone ở người bệnh dùng phối hợp SINGULAIR với beclomethasone 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 người bệnh mẫn cảm với aspirin, hầu hết trong số đó là khi phối hợp corticosteroid với dạng hít và/hoặc uống, SINGULAIR đã có cải thiện đáng kể về các thông số kiểm soát hen.

Tác dụng trên người bệnh co thắt phế quản do gắng sức

SINGULAIR mỗi ngày uống một lần 10 mg sẽ ngăn ngừa được sự co thắt phế quản do gắng sức ở người từ 15 tuổi trở lên. Trong nghiên cứu 12 tuần, SINGULAIR cho thấy ức chế rõ rệt mức độ và thời gian giảm sút FEV₁ hơn 60 phút sau gắng sức, phần trăm giảm FEV₁ tối đa sau gắng sức và thời gian hồi phục 5% của FEV₁ 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 bắt 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 bắt 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, SINGULAIR 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 SINGULAIR lên bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại biên và ở đường thở. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở pha IIb/III, SINGULAIR 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, SINGULAIR làm giảm bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại biên 13% qua 8 tuần điều trị so với nhóm placebo. SINGULAIR 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 SINGULAIR.

Nghiên cứu lâm sàng – Viêm mũi dị ứng

Hiệu lực của SINGULAIR 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 người bệnh (có 1751 người dùng SINGULAIR). Những người bệnh từ 15 tuổi trở lên, 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 viên nén 10 mg SINGULAIR cho 1189 người bệnh (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 người bệnh và bác sỹ về viêm mũi dị ứng so với placebo.

Trong một nghiên cứu khác kéo dài 4 tuần, SINGULAIR 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 đạt được trong các nghiên cứu dùng liều vào buổi tối. Hơn nữa, hiệu lực qua toàn bộ 4 tuần cũng nhất quán với các kết quả của 2 tuần.

Với người bệnh trên 15 tuổi bị viêm mũi dị ứng theo mùa, SINGULAIR 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 mù kép.

Hiệu lực của SINGULAIR 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, mù kép kéo dài 6 tuần, trên 3235 người bệnh (trong đó 1632 người dùng SINGULAIR). Tuổi người bệnh 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 súc 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, SINGULAIR 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. SINGULAIR 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 SINGULAIR 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 -14 tuổi được chứng minh bằng cách ngoại

suy từ hiệu lực của thuốc này ở người bệnh ≥ 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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, montelukast hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn. Với viên nén bao phim 10 mg, nồng độ C_{max} đạt được 3 giờ (T_{max}) sau uống đối với người lớn, uống thuốc lúc bụng đói. Sinh khả dụng khi dùng thuốc đường uống là 64%. Sinh khả dụng và C_{max} không bị ảnh hưởng bởi bữa ăn chuẩn.

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%. 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 SINGULAIR 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 chất mẹ 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).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén nhai.

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén nhai.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản viên nén nhai 4 mg và 5 mg dưới 30°C (86°F), tránh ánh sáng và độ ẩm.

Hạn dùng: Hạn dùng của viên nén nhai SINGULAIR 4 mg và 5 mg là 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

Sản xuất bởi Organon Pharma (UK) Limited.

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom (Anh)

Đóng gói bởi Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands (Hà Lan)