

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

# SINGULAIR®

Viên nhai  
(montelukast natri)

NHÓM ĐIỀU TRỊ

SINGULAIR® (montelukast natri) là thuốc uống, đối kháng chọn lọc trên thụ thể (receptor) của leukotriene, ức chế đặc hiệu thụ thể cysteinyl leukotriene CysLT<sub>1</sub>.

THÀNH PHẦN

**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.

CHỈ ĐỊNH

SINGULAIR được chỉ định cho người bệnh lớn tuổi và trẻ em trên 6 tháng 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, và 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 cho người lớn và trẻ em từ 2 năm tuổi trở lên, và viêm mũi dị ứng quanh năm cho người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH 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.

*Trẻ em 6-14 năm tuổi bị hen và/hoặc viêm mũi dị ứng*

Liều cho trẻ em 6-14 năm tuổi là mỗi ngày một viên nhai 5 mg.

*Trẻ em 2-5 năm tuổi bị hen và/hoặc viêm mũi dị ứng.*

Liều cho trẻ em 2-5 năm tuổi là mỗi ngày một viên nhai 4 mg.

Singulair 10 mg, dạng viên nén bao phim sẵn có cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

Singuliar 4 mg, dạng cốm uống sẵn có như một sản phẩm thay thế cho bệnh nhân từ 2 tuổi – 5 tuổi.

**Khuyến cáo chung**

Hiệu lực điều trị của SINGULAIR dựa vào các thông số kiểm tra hen sẽ đạt trong một ngày. Có thể uống viên nén, viên nhai và cốm hạt 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 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 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 cơ 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 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.

THẬN TRỌNG

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 dẫn 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 PHỤ). 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 sĩ 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 sĩ biết nếu các tác dụng này xảy ra.

Ở một số hiếm trường hợp người bệnh dùng các thuốc chống hen khác, bao gồm các thuốc đối kháng thụ thể leukotriene đã trải qua một hoặc một số hiện tượng sau: tăng bạch cầu ưa eosin, phát ban kiểu viêm mạch, triệu chứng hô hấp xấu đi, 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. Các trường hợp này đôi khi có liên quan tới sự giảm hoặc ngừng liệu pháp corticosteroid. 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 dùng SINGULAIR.

MANG THAI

Chưa nghiên cứu SINGULAIR ở người mang thai. Chỉ dùng SINGULAIR khi mang thai khi thật cần thiết.

Trong quá trình lưu hành sản phẩm trên thị trường, đã có báo cáo hiếm gặp các trường hợp bị khuyết tật chi bẩm sinh ở con của các bà mẹ sử dụng SINGULAIR khi mang thai. Phần lớn các bà mẹ này cũng dùng kèm theo các thuốc trị hen khác trong quá trình mang thai. Mỗi liên hệ nhân quả của các biến cố này với việc sử dụng SINGULAIR chưa được xác lập.

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.

SỬ DỤNG CHO TRẺ EM

SINGULAIR 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 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.

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 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 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).

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 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 (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 NGOẠI Y



đầu tiên và/hoặc những tác dụng tác thuốc được báo cáo ở 11-200 đã biết (như timethoprim) 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 NGOẠI Ý

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.

### *Người lớn từ 15 năm tuổi trở lên bị hen*

Đã đánh giá SINGULAIR trên khoảng 2600 người bệnh người lớn bị hen, từ 15 tuổi trở lên trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong hai nghiên cứu giống nhau, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với placebo trong 12 tuần, tác dụng ngoại ý liên quan tới thuốc ở  $\geq 1\%$  người bệnh dùng SINGULAIR và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm placebo chỉ là đau bụng và nhức đầu. Tỷ lệ các hiện tượng này không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh hai nhóm điều trị.

Tổng cộng trong các thử nghiệm lâm sàng có 544 người bệnh được điều trị bằng SINGULAIR ít nhất là 6 tháng, 253 người cho tới một năm và 21 người cho tới 2 năm. Trên các trường hợp điều trị kéo dài, kinh nghiệm về các tác dụng ngoại ý được ghi nhận không có gì thay đổi.

### *Trẻ em từ 6 tuổi đến 14 tuổi bị hen*

Đánh giá SINGULAIR trên khoảng 475 bệnh nhi bị hen, từ 6 tuổi tới 14 tuổi cho thấy độ an toàn của thuốc ở những bệnh nhi nói chung tương tự như ở nhóm người lớn dùng thuốc và placebo.

Trong thử nghiệm lâm sàng 8 tuần có đối chứng placebo, tác dụng ngoại ý liên quan đến thuốc được ghi nhận ở  $>1\%$  người bệnh dùng SINGULAIR và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm placebo chỉ là nhức đầu. Tỷ lệ nhức đầu không có khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh hai nhóm điều trị. Trong các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng lên sự tăng trưởng, thuộc tính an toàn trên các bệnh nhi này cũng tương tự như thuộc tính an toàn đã được mô tả trước đây của SINGULAIR.

Tổng cộng trong các thử nghiệm lâm sàng có 263 bệnh nhi từ 6 tuổi đến 14 tuổi được điều trị bằng SINGULAIR ít nhất là 3 tháng, 164 trẻ cho tới 6 tháng trở lên. Trên các trường hợp điều trị kéo dài, kinh nghiệm về các tác dụng ngoại ý được ghi nhận không có gì thay đổi.

### *Trẻ em từ 2 tuổi đến 5 tuổi bị hen*

SINGULAIR được đánh giá trên 573 bệnh nhi bị hen, từ 2 tuổi đến 5 tuổi. Trong thử nghiệm lâm sàng 12 tuần có đối chứng placebo, tác dụng ngoại ý liên quan đến thuốc được ghi nhận ở  $>1\%$  bệnh nhi dùng SINGULAIR và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm placebo chỉ là khát. Tỷ lệ khát không có khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh hai nhóm điều trị.

Tổng cộng có 426 bệnh nhi bị hen, từ 2 tuổi đến 5 tuổi dùng SINGULAIR 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, kinh nghiệm về các tác dụng ngoại ý được ghi nhận không có gì thay đổi.

### *Trẻ em từ 6 tháng đến 2 tuổi bị hen*

SINGULAIR được đánh giá trên 175 bệnh nhi bị hen, từ 6 tháng tuổi đến 2 năm tuổi. Trong thử nghiệm lâm sàng 6 tuần có đối chứng placebo, tác dụng ngoại ý liên quan đến thuốc được ghi nhận ở  $>1\%$  bệnh nhân dùng SINGULAIR 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.

### *Người lớn từ 15 năm tuổi trở lên bị viêm mũi dị ứng theo mùa*

Đã có nghiên cứu đánh giá SINGULAIR trên 2199 người bệnh trên 15 tuổi để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa trong các nghiên cứu lâm sàng. Dùng SINGULAIR 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 các nghiên cứu lâm sàng đối chứng với placebo, 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. Trong nghiên cứu 4 tuần có đối chứng placebo trên lâm sàng, độ an toàn phù hợp như ở các nghiên cứu kéo dài 2 tuần. Trong mọi nghiên cứu, tỷ lệ buồn ngủ tương tự như ở 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 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 SINGULAIR 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, 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.

### *Người lớn từ 15 tuổi trở lên bị viêm mũi dị ứng quanh năm*

Đã có hai nghiên cứu đánh giá SINGULAIR trên 3235 người lớn và vị thành niên trên 15 tuổi bị viêm mũi dị ứng quanh năm trong 6 tuần, đối chứng placebo. Dùng SINGULAIR mỗi ngày một lần nói chung dung nạp tốt, độ an toàn ở nhóm người bệnh dùng thuốc tương đương với nhóm placebo. Trong hai 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. Tỷ lệ buồn ngủ tương tự như ở 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  $\geq 15$  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 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  $\geq 15$  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; 11 nghiên cứu ở bệnh nhi từ 3 đến 14 tuổi để 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.

### *Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường*

Có thêm những tác dụng ngoại ý sau đây khi đưa thuốc ra thị trường:

Các bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: viêm đường hô hấp trên

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: tăng xu hướng chảy máu, giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: các phản ứng quá mẫn bao gồm phản vệ, rất hiếm gặp gan thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin

Rối loạn tâm thần: kích động bao gồm hành động hung hăng hoặc chống đối, lo âu, trầm cảm, mất phương hướng, rối loạn chú ý, mộng mị bất thường, ảo giác, mất ngủ, suy giảm trí nhớ, tâm thần – vận động hiếu động thái quá (bao gồm dễ kích động, bồn chồn không yên, rung cơ), mộng du, có ý nghĩ và hành vi tự tử, chứng máy giạt cơ.

Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm (cảm giác bất thường)/giảm cảm giác, rất hiếm gặp co giật.

Rối loạn tim: đánh trống ngực.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: chảy máu mũi, bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn dạ dày ruột: tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn

Rối loạn gan mật: tăng ALT và AST, rất hiếm khi viêm gan (bao gồm viêm gan ứ mật, viêm tế bào gan, và tổn thương gan nhiều thành phần)

Rối loạn da và mô dưới da: phù mạch, bầm tím, hồng ban đa dạng, ban đỏ nốt, ngứa, phát ban, mề đay.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: đau khớp, đau cơ bao gồm chuột rút.

Rối loạn thận và tiết niệu: sỏi thận ở trẻ em

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: suy nhược/mệt mỏi, phù, sốt.

**BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ CỦA BẠN NẾU CÓ BẤT KỲ TRIỆU CHỨNG NÀO Ở TRÊN HAY KHÁC NỮA.**

## **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY**

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 thay đổi. 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.