


100/gb

MA

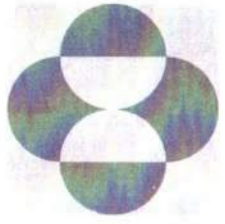
BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 20/1/2017



THUỐC BÁN THEO ĐƠN

SINGULAIR®
(montelukast sodium, MSD)

5 mg




SINGULAIR®
(montelukast sodium, MSD)

28 Chewable Tablets


SINGULAIR® **5 mg**
(montelukast sodium, MSD)

28 Chewable Tablets


5 mg 

SINGULAIR®
(montelukast sodium, MSD)


28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets



28 Chewable Tablets

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



XXXXXX/XX-X

Handwritten signature or initials in blue ink

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

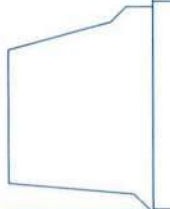
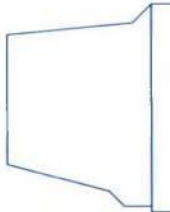
5 mg




SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg





NSX/MFG	HD/EXP.
S6 to SX/LOT	
 For Position Only	

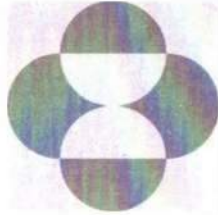
JMB

28 Chewable Tablets

SINGULAIR[®] 5 mg
(montelukast sodium, MSD)

R THUỐC BÁN THEO ĐƠN.

SINGULAIR[®] 5 mg
(montelukast sodium, MSD)



28 Chewable Tablets

SINGULAIR[®] 5 mg
(montelukast sodium, MSD)

28 Chewable Tablets MSD



SINGULAIR[®] 5 mg
(montelukast sodium, MSD)

28 Chewable Tablets



XXXXXXXXXX-1
6543

Keep out of reach of children.

Read the package insert before use.
One chewable tablet contains 5.2 mg montelukast sodium, which is equivalent to 5 mg montelukast. Box of 4 blisters x 7 chewable tablets.
Store below 30°C. Protect from light and moisture.

Sản xuất bởi/Manufactured by:
Merck Sharp & Dohme Ltd.,
Shotton Lane, Cramlington, Northumberland
NE23 3JU, Anh.

Đóng gói bởi/Packed by:
Merck Sharp & Dohme B.V.,
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem,
The Netherlands/Hà Lan

SDK/REG: VN-xxxx-xxx
**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC
KHI DÙNG.**

Mỗi viên nhai chứa 5,2 mg montelukast natri (tương đương 5mg montelukast dạng acid tự do)
Hộp 4 vỉ x 7 viên nhai.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.
DNNK:



Handwritten text at the bottom left corner, possibly a date or signature.

LOT:
SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg

 **MSD**

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg

 **MSD**

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg


For Position Only



LOT:
SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg

 **MSD**

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg

 **MSD**

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg

 **MSD**
EXP

XXXXXX/XX-

MD

1-1-2022

LOT:

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



EXP:

LOT:

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



For Position Only

LOT:

SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg

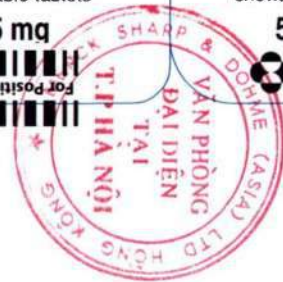


SINGULAIR®
(montelukast sodium
equivalent to 5 mg
montelukast free acid)
chewable tablets

5 mg



EXP:



THUỐC BÁN THEO ĐƠN



MK0476-VNM-2016-013685
WPC-MK0476-MF-032016

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 CysLT₁.

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, microcrystallin 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 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.

Singulair 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 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 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 sĩ. 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 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 sĩ, 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. Mọi 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 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

Handwritten signature or mark

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 ≥ 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; 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 giật 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: đái dầm 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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Các cysteinyl leukotriene (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), 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 ($CysLT_1$). Các thụ thể $CysLT$ type 1 ($CysLT_1$) 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 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 $CysLT$ (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 LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 tại thụ thể $CysLT_1$ 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_4 . Với các liều dưới 5 mg đã phong bế được sự co thắt phế quản do LTD_4 . 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 đạc 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 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. SINGULAIR 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 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 năm tuổi, dùng một viên nhai 5 mg vào buổi tối làm giảm rõ rệt cơn kịch phát hen, cải thiện sự đánh giá chất lượng sống đặc hiệu do hen, so sánh với placebo. SINGULAIR cũng cải thiện rõ rệt FEV_1 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 năm 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 năm 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 năm tuổi được ngoại suy từ kết quả ở bệnh nhi trên 2 năm 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.

Với 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 uống, SINGULAIR đã có cải thiện đáng kể về các thông số kiểm soát hen.

Với 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 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 đa 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 37%. 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 (Vd) 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 làm xúc tác cho 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.

Đào thải

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 phần 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 nhiều 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).

QUÁ LIỀU

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 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.

BẢO QUẢN

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

HẠN DÙNG

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

DẠNG TRÌNH BÀY

Mỗi viên nhai SINGULAIR 5 mg để uống chứa 5,2 mg natri montelukast, đóng trong vỉ chứa 7 viên hoặc 14 viên. Hộp 4 vỉ x 7 viên và Hộp 2 vỉ x 14 viên.

Mỗi viên nhai SINGULAIR 4 mg để uống chứa 4,16 mg natri montelukast, đóng trong vỉ chứa 7 viên hoặc 14 viên. Hộp 4 vỉ x 7 viên hoặc Hộp 2 vỉ x 14 viên.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC, NGAY CẢ KHI BẠN VỪA DÙNG THUỐC NÀY TRƯỚC ĐÓ. MỘT SỐ THÔNG TIN TRONG BẢN HƯỚNG DẪN TRƯỚC ĐÂY CÓ THỂ ĐÃ ĐƯỢC THAY ĐỔI. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

LƯU Ý RẰNG THUỐC NÀY ĐƯỢC BÁC SỸ CHỈ ĐỊNH CHO BẠN MÀ THÔI. KHÔNG TỰ Ý ĐƯA THUỐC NÀY CHO NGƯỜI KHÁC DÙNG. ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

SINGULAIR 5 mg – dạng viên nhai, SINGULAIR 4 mg – dạng viên nhai:

Sản xuất bởi:

Merck Sharp & Dohme 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



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

MAZ