

# 欣流®

## SINGULAIR®

膜衣錠 10 毫克  
咀嚼錠 5 毫克, 4 毫克  
顆粒劑 4 毫克

F.C. Tablet 10 mg  
Chewable Tablet 5 mg, 4 mg  
Oral Granules 4 mg  
(montelukast sodium, MSD)

S-WPC-MK0476-MF-032016  
MK0476-TWN-2014-008902-V3  
本藥須由醫師處方使用

膜衣錠 10 毫克 衛署藥輸字第 022778 號  
咀嚼錠 5 毫克 衛署藥輸字第 022779 號  
咀嚼錠 4 毫克 衛署藥輸字第 023398 號  
顆粒劑 4 毫克 衛署藥輸字第 024134 號

### 治療類別

SINGULAIR® (montelukast sodium) 是一種具有選擇性及口服有效的白三烯素 (leukotriene) 接受體拮抗劑, 可專一地抑制 cysteinyl leukotriene CysLT1 接受體。

### 組成

藥物主成分:

SINGULAIR 膜衣錠 10 毫克: 每錠含 10.4 mg montelukast sodium, 相當於 10 mg 的 montelukast。

SINGULAIR 咀嚼錠 5 毫克: 每錠含 5.2 mg montelukast sodium, 相當於 5.0 mg 的 montelukast。

SINGULAIR 咀嚼錠 4 毫克及顆粒劑: 每錠/包含 4.2 mg montelukast sodium, 相當於 4.0 mg 的 montelukast。

### 賦型劑:

SINGULAIR 膜衣錠 10 毫克: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (89.3 mg), croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate. 膜衣組包含 hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, titanium dioxide, red ferric oxide, yellow ferric oxide, carnauba wax.

SINGULAIR 咀嚼錠 4 毫克及 5 毫克: mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, red ferric oxide, croscarmellose sodium, cherry flavor, aspartame 及 magnesium stearate.

SINGULAIR 顆粒劑: mannitol, hydroxypropyl cellulose, 及 magnesium stearate。

### 適應症

適用於預防與長期治療成人及小兒的氣喘, 包含預防日間及夜間氣喘症狀, 及防止運動引起的支氣管收縮。

緩解成人及小兒的日間及夜間過敏性鼻炎症狀 (Allergic Rhinitis)。

說明: 適用於預防與長期治療成人及六個月以上小兒的氣喘, 包含預防日間及夜間氣喘症狀, 治療對 aspirin 過敏的氣喘患者, 以及防止運動引起的支氣管收縮。適用於緩解日間及夜間過敏性鼻炎症狀 (成人及 2 歲以上小兒的季節性過敏性鼻炎症狀, 和成人及六個月以上小兒的常年性過敏性鼻炎症狀)。

### 用法用量

SINGULAIR 的用法為每日只須服用一次。治療氣喘時, 必須於夜間服藥。用於季節性或常年性過敏性鼻炎患者, 可視個人需要決定服藥時間。

同時患有氣喘及過敏性鼻炎的患者, 則須於夜間服藥, 每日只須服用一次。

#### 15 歲以上成人氣喘及/或過敏性鼻炎患者

15 歲以上的成人使用劑量為每日服用一粒 10 mg 膜衣錠。

#### 6 歲至 14 歲兒童氣喘及/或過敏性鼻炎患者

6 歲至 14 歲兒童患者的劑量為每日服用一粒 5 mg 咀嚼錠。

#### 2 歲至 5 歲兒童氣喘及/或過敏性鼻炎患者

2 歲至 5 歲兒童患者的劑量為每日服用一粒 4 mg 咀嚼錠, 或每日服用一包 4 mg 顆粒劑。

#### 六個月至 2 歲兒童氣喘或常年性過敏性鼻炎患者

六個月至 2 歲兒童患者的劑量為每日服用一包 4 mg 顆粒劑。

#### 口服顆粒劑服用方式

SINGULAIR 口服顆粒劑可以直接口服, 或與滿滿一匙冷的或室溫的軟性食物混合服用 (如: 蘋果泥), 或溶解於一茶匙 (5 mL) 冷或室溫的嬰兒奶粉或母乳中服用。等到即將服藥前才可撕開小包, 開封後必須立即服完小包內全部劑量 (15 分鐘內)。假如 SINGULAIR 口服顆粒劑已與食物混合或已溶解於嬰兒奶粉或母乳中, 切勿保存著供以後服用。除了嬰兒奶粉或母乳外, SINGULAIR 口服顆粒劑並不需要溶解於任何液體中服用。然而服藥後可以喝液體。

#### 一般建議事項

SINGULAIR 控制氣喘之效果, 可於使用後一日內發生。SINGULAIR 錠劑、咀嚼錠及口服顆粒劑可空服服用或與食物併服。病人需被告知即使其氣喘已受控制, 或者仍在惡化中, 仍須持續服用 SINGULAIR。

對兒童患者、老年患者、腎功能不足者、輕度至中度肝功能受損者, 或者不同性別患者, 均無需調整劑量。

#### SINGULAIR 治療與其他氣喘療法之治療

可將 SINGULAIR 加入病人既有之藥中。

可用於減少其他併用療法:

**原先採支氣管擴張劑治療法:** 可將 SINGULAIR 加到無法僅用支氣管擴張劑來適當控制氣喘病情的療程中。當使用 SINGULAIR 之臨床效果明顯時 (通常服用第一劑後), 且在可忍耐程度下, 可將支氣管擴張劑減量。

**原先採吸入性皮質類固醇治療法:** 使用 SINGULAIR 可增加接受吸入性皮質類固醇治療患者之臨床效益。在可忍耐範圍內, 可酌減皮質類固醇劑量。減量須在醫師監護下逐步進行。某些病人之吸入性皮質類固醇劑量可逐步減少至完全停止。但 SINGULAIR 不可驟然取代吸入性皮質類固醇治療。

### 臨床研究

#### 一般

目前並無任何臨床試驗會針對氣喘患者評估晨間投藥與夜間投藥的相對療效。不論是晨間或夜間投藥, montelukast 的藥物動力學都大致相當。在不考慮進食時間的情況下, 於夜間投予 montelukast 對氣喘的療效, 以及於晨間或夜間投予 montelukast 對季節性過敏性鼻炎的療效皆已經獲得證實。

#### 氣喘

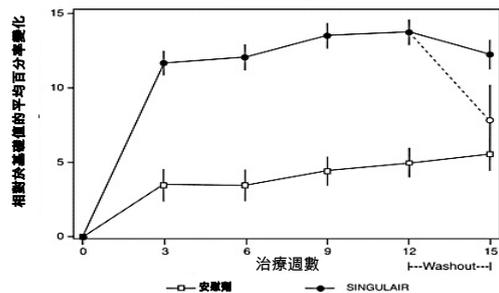
#### 成人及 15 歲(含)以上的青少年

針對成人及 15 歲(含)以上之青少年所進行的臨床試驗顯示, 劑量超過每日一次 10 mg 的 montelukast 並不能提供額外的臨床效益。顯現此結果的試驗包括兩項使用劑量高達每日一次 200 mg 之慢性氣喘試驗, 以及一項使用劑量高達 50 mg 之運動刺激研究, 這些研究都是在每日一次的投藥間隔終了時進行評估。

SINGULAIR 對成人及 15 歲(含)以上之青少年的長期氣喘治療效果已在兩項 (一項為美國試驗, 一項為跨國試驗) 總共涵蓋 1576 位患者 (795 位使用 SINGULAIR 治療、530 位使用安慰劑治療、251 位使用活性對照藥物治療) 且設計類似的隨機、12 週、雙盲、安慰劑對照試驗中獲得證實。受試者都是輕至中度、不抽煙、且每日必須「視需要」吸入 5 次左右之  $\beta$ -agonist 的氣喘患者。在預測 1 秒強制呼氣量 (FEV<sub>1</sub>) 百分率方面, 患者的平均基礎值為 66% (近似範圍: 40 至 90%)。這些試驗的共同主要終點評估指標為 FEV<sub>1</sub> 與日間氣喘症狀。次要終點評估指標則包括晨間與夜間最高呼氣流速 (AM PEFr, PM PEFr)、急救用  $\beta$ -agonist 的需求量、夜間因氣喘發作而驚醒的次數, 以及其他的氣喘相關結果。在這兩項研究中, 隨機分配後接受 SINGULAIR 的患者在治療 12 週後都換成使用安慰劑, 並進入另外 3 週用以評估可能發生之反彈作用 (rebound effects) 的雙盲治療階段。美國試驗中的主要終點評估指標 (FEV<sub>1</sub>) 的相關結果 (以相對於基礎值的平均百分率變化來表示) 如圖 1 所示。

圖 1

FEV<sub>1</sub> 相對於基礎值的平均百分率變化  
(美國試驗)



針對美國試驗與跨國試驗進行綜合分析之後, SINGULAIR 在其他主要及次要終點評估指標方面的表現如表 1 所示。

表 1

SINGULAIR 在安慰劑對照試驗中在主要及次要終點評估指標方面的效果 (美國試驗與跨國試驗的綜合分析結果)

療效評估指標	SINGULAIR		安慰劑	
	基礎值	相對於基礎值的平均變化	基礎值	相對於基礎值的平均變化
日間氣喘症狀 (0 至 6 分量表)	2.43	- 0.45 *	2.45	- 0.22
$\beta$ -agonist (每日吸入次數)	5.38	- 1.56 *	5.55	- 0.41
AM PEFr (L/min)	361.3	24.5 *	364.9	3.3
PM PEFr (L/min)	385.2	17.9 *	389.3	2.0
夜間驚醒 (晚/週)	5.37	- 1.84 *	5.44	- 0.79

\* 和安慰劑相比較, p<0.001

就成人患者而言, SINGULAIR 可「視需要」而使用  $\beta$ -agonist 的用量較基礎值減少 26.1%, 而安慰劑組則為 4.6%。針對每週夜間驚醒次數至少為 2 晚的患者, SINGULAIR 可使夜間驚醒次數較基礎值減少 34%, 而安慰劑組則為 15% (由以上綜合分析得之)。

和安慰劑相比, SINGULAIR 顯著改善臨床試驗計劃書所定義的其他氣喘相關結果評估指標 (參見表 2)。

表 2

SINGULAIR 在氣喘相關結果評估指標方面的效果  
(美國試驗與跨國試驗的綜合分析結果)

	SINGULAIR	安慰劑
氣喘發作* (病患比例%)	11.6†	18.4
使用急救用口服皮質類固醇 (病患比例%)	10.7†	17.5
因氣喘而停藥 (病患比例%)	1.4 †	4.0
氣喘惡化** (天數比例%)	12.8†	20.5
氣喘控制天數*** (天數比例%)	38.5†	27.2
醫師整體評估 (分數) §	1.77†	2.43
病患整體評估 (分數) §§	1.60†	2.15

† 和安慰劑相比較, p<0.001

‡ 和安慰劑相比較, p<0.01

\* 氣喘發作的定義為使用健康照護資源, 如非預訂時間之門診、急診或住院治療; 或接受口服、靜脈注射、或肌肉注射用的皮質類固醇。

\*\* 氣喘惡化的定義為明確且具臨床重要性的 PEFr 降低、 $\beta$ -agonist 用量增加、日間或夜間症狀增加、或氣喘發作。

\*\*\* 氣喘控制天數的定義為整日未出現下列任何現象的天數: 夜間驚醒、吸入  $\beta$ -agonist 的次數超過 2 次、或氣喘發作。

§ 醫師對病患之氣喘病情所做的評估, 範圍為 0 至 6 分 (分別表示「極大程度的好轉」至「極大

程度的惡化)。  
 55 患者對氣喘病情所做的評估，範圍為 0 至 6 分(分別表示「極大程度的好轉」至「極大程度的惡化」)。

在其中一項試驗中，研究人員使用一種非美國配方並有空輪輔助裝置的吸入型 beclomethasone dipropionate 做為活性對照藥物，使用劑量為每日兩次 200 mcg (吸入 2 次 100 mcg ex-valve)。在 12 週治療期間，SINGULAIR 組與 beclomethasone 組的 FEV<sub>1</sub> 相對於基礎值的平均百分率變化分別為 7.49% 與 13.3% (p<0.001)，參見圖 2；SINGULAIR 組與 beclomethasone 組的 0 至 6 分量表日間症狀分數變化則分別為 -0.49 與 -0.70 (p<0.001)。在使用 SINGULAIR 或 beclomethasone 治療的患者中，FEV<sub>1</sub> 相對於基礎值的百分率變化達到特定數值的病患比例如圖 3 所示。

圖 2  
FEV<sub>1</sub> 相對於基礎值的平均百分率變化 (跨國試驗)

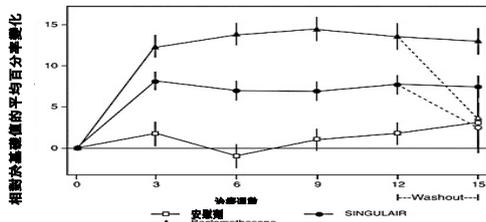
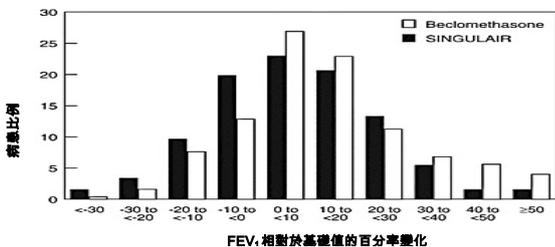


圖 3  
個別病患反應的 FEV<sub>1</sub> 分佈情形 (跨國試驗)



#### 起始作用時間與效用維持時間

各項針對成人所進行的安慰劑對照試驗顯示，SINGULAIR 於投予第一劑後即達到治療的效果，其評估依據為日誌卡中的各項參數，包括症狀分數、「視需要」使用之 β-agonist 的用量、以及 PEFr 檢測值，且此效果持續整個投藥間隔(24 小時)。在長達 1 年的無安慰劑對照性延長試驗中顯示，在連續每日一次於晚間投藥的治療期間，其治療效果均未出現任何明顯的改變。在連續使用 SINGULAIR 治療 12 週後的氣喘患者中，停藥並不會引發反彈性氣喘惡化的現象。

#### 6 至 14 歲的兒童病患

SINGULAIR 對 6 至 14 歲兒童病患的療效已在於一項針對 336 位正以「視需要」使用吸入性 β-agonist 之方式治療的病患(201 位使用 SINGULAIR 治療，135 位使用安慰劑治療)所進行的 8 週、雙盲、安慰劑對照性試驗中獲得證實。患者的平均基礎預測 FEV<sub>1</sub> 百分率為 72%(近似範圍：45 至 90%)，且吸入性 β-agonist 的平均每日需求為吸入 3.4 次 albuterol。約 36% 的患者使用吸入性皮質類固醇。

和安慰劑相比，以每日服用一顆 5-mg SINGULAIR 咀嚼錠的方式治療，可使晨間 FEV<sub>1</sub> 相對於基礎值的平均百分率變化獲得明顯的改善(在 SINGULAIR 治療組中，相對於基礎值的變化為 8.7%，在安慰劑組中則為 4.2%，p<0.001)。「視需要」吸入之 β-agonist 的每日用量平均百分比變化有明顯降低(在 SINGULAIR 治療組中為較基礎值減少 11.7%，在安慰劑組中則為較基礎值增加 8.2%，p<0.05)。此結果表示 montelukast 組與安慰劑組的每日吸入次數相較於基礎值的平均減少程度分別為 0.56 次與 0.23 次。次群體分析的結果顯示，6 至 11 歲較年幼兒童病患其療效結果和 12 至 14 歲較年長兒童病患相當。

每日睡前服用一顆 5-mg SINGULAIR 咀嚼錠，可明顯降低發生氣喘惡化的天數比例(在 SINGULAIR 組中為 20.6%，在安慰劑組中為 25.7%，p≤ 0.05)(氣喘惡化的定義請參見表 2)。在父母整體氣喘評估(父母對患者之氣喘病情的評估，評分的定義請參見表 2)，SINGULAIR 組顯著優於安慰劑組(SINGULAIR 組為 1.34，安慰劑組為 1.69，p≤ 0.05)。

和成人研究相似，一項長達 6 個月且無安慰劑組的開放性延長試驗顯示，在連續每日投藥一次治療期間，其治療效果並無顯著的改變。

#### 2 至 5 歲的兒童病患

在一項針對 689 位患者(其中 461 位使用 SINGULAIR 治療)所進行的 12 週、以安慰劑作為對照的安全性與耐受性研究曾經探討過 SINGULAIR 對 2 至 5 歲之兒童氣喘病患的長期治療效果。雖然這項研究的主要目的為確認 SINGULAIR 在此年齡群的安全性與耐受性，但仍包含了探索性的療效評估，包括日間與夜間的氣喘症狀分數、β-agonist 的使用量、急救用口服皮質類固醇的使用情形、以及醫師整體評估。這些探索性療效評估的發現，以及較大病患的藥物動力學與療效數據外插分析結果，可支持 SINGULAIR 能有效對於 2 至 5 歲的氣喘患者之維持治療的整體結論。

#### 合併使用吸入性皮質類固醇患者的治療效果

另有幾項不同的成人試驗曾評估當兩者合併使用時，SINGULAIR 增加吸入性皮質類固醇之臨床效益的能力，以及使吸入性皮質類固醇的劑量逐漸減低的能力。在一項隨機、安慰劑對照、平行研究組試驗(n=226)曾針對先前持續使用各種吸入性皮質類固醇治療(使用定量噴霧器或乾粉吸入器投藥)、平均 FEV<sub>1</sub> 約為預測值之 84%、且病情穩定的成人氣喘患者進行研究。患者所使用的吸入性皮質類固醇的類

型及其平均基礎需求包括 beclomethasone dipropionate (平均劑量為 1203 mcg/day)、triamcinolone acetonide (平均劑量為 2004 mcg/day)、flunisolide (平均劑量為 1971 mcg/day)、fluticasone propionate (平均劑量為 1083 mcg/day) 或 budesonide (平均劑量為 1192 mcg/day)。其中有些吸入性皮質類固醇乃是美國未核准的配方，且標劑量可能並非 ex-actuator。研究前的吸入性皮質類固醇需求在 5 至 7 週的安慰劑給予期間降低了 37% 左右，這段安慰劑給予期的設計目的是為了將患者所使用的吸入性皮質類固醇劑量調整至最低有效劑量。在為期 12 週的活性藥物治療期間，SINGULAIR 治療組所使用的吸入性皮質類固醇平均劑量進一步降低 47%，而安慰劑組的平均降低幅度為 30%(p≤ 0.05)。在近 40% 以 montelukast 治療與 29% 安慰劑治療的患者可逐漸降低吸入性皮質類固醇的劑量至停用的程度，且一直維持停用狀態到研究結束(p=NS)。目前並不確定此項研究的結果是否可擴及必須使用較高劑量之吸入性皮質類固醇或全身性皮質類固醇的氣喘患者。

在另一項針對類似之成人病患族群所進行的隨機、安慰劑對照、平行研究組試驗中(n=642)，受試者都是先前持續使用吸入性皮質類固醇(beclomethasone 336 mcg/day)治療但病情並未獲得適當控制的患者；此項試驗的結果顯示，和繼續單獨使用 beclomethasone 的患者或停用 beclomethasone 並改用 montelukast 或安慰劑治療的患者相比，在 beclomethasone 的療程中加入 SINGULAIR 可使 16 週雙盲治療期的最後 10 週期間的 FEV<sub>1</sub> 獲得統計學上明顯的改善。從 FEV<sub>1</sub>、日間氣喘症狀、PEFR、夜間因氣喘發作而驚醒的次數、以及「視需要」使用 β-agonist 的需求量等方面的評估結果顯示，在隨機分組後使用含 beclomethasone 的藥物治療組患者，其氣喘控制的效果在統計學上明顯優於隨機分組後單獨使用 SINGULAIR 或單獨使用安慰劑的患者。

對已知對 aspirin 過敏的成人氣喘患者(幾乎都會同時使用吸入性及/口服用的皮質類固醇治療)，一項為期 4 週的隨機、平行研究組試驗(n=80)顯示，和安慰劑相比，SINGULAIR 可使氣喘控制效果的各项評估參數都獲得明顯的改善。SINGULAIR 針對 aspirin 過敏患者的療效程度和在受試者中一般氣喘患者中所見者大致相同。目前尚未評估 SINGULAIR 對 aspirin 過敏氣喘患者因 aspirin 或其他非類固醇類抗發炎藥而產生支氣管收縮反應的療效(參見注意事項)。

#### 對運動誘發性支氣管收縮的治療效果(成人及小兒病患)

一項針對 110 位 15 歲(含)以上、平均基礎預測 FEV<sub>1</sub> 百分率為 83%、且經證實有運動誘發性氣喘惡化現象之成人與青少年氣喘患者所進行的 12 週、隨機、雙盲、平行試驗組研究顯示，使用 SINGULAIR 治療(每日一次於夜間服用 10 mg)可使 FEV<sub>1</sub> 百分率的平均最大下降幅度以及 FEV<sub>1</sub> 恢復至運動前之 5% 以內所需的平均時間達到統計學上明顯減少之效果。研究人員係於投藥間隔終了時(即投予前一劑的 20 至 24 小時之後)進行運動測試。此效果持續整個為期 12 週的治療期間，這表示耐受性並未發生。不過，在 52% 的受試患者中，SINGULAIR 並無法預防 FEV<sub>1</sub> 百分率的最大下降幅度在運動之後出現臨床上明顯惡化的現象(亦即較運動前的基礎值降低 ≥ 20%)。在另一項針對成人所進行的交叉研究中，於投予兩劑每日一次 10 mg 的 SINGULAIR 之後，也發現有類似的治療效果。

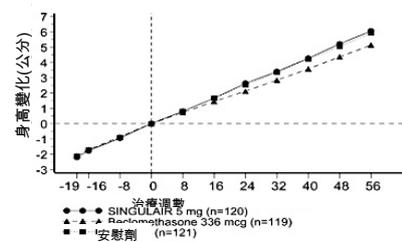
對 6 至 14 歲的兒童患者(使用 5 mg 咀嚼錠)，一項為期 2 天的交叉研究顯示，於投藥間隔終了時(即投予前一劑的 20 至 24 小時之後)進行運動測試的情況下，其治療效果和成人研究中所見者大致相同。

SINGULAIR 不可做為治療與控制運動誘發性支氣管痙攣的單一治療用藥。運動後有氣喘惡化現象的患者應持續使用其平常所使用的吸入性 β-agonist 做為預防用藥，並且要隨時備有急救用的短效型吸入性 β-agonist(參見注意事項)。

#### 臨床研究-兒童病患的生長速率

一項 56 週、多中心、雙盲、隨機、活性藥物及安慰劑對照、平行試驗組研究，針對 360 位 6 至 8 歲的輕度氣喘患者評估 SINGULAIR 對生長速率的影響。治療組包括每日一次 SINGULAIR 5 mg 治療組、安慰劑組、以及每日以空輪輔助器投予 2 次 168 mcg 之劑量的 beclomethasone dipropionate 治療組。對各個受試者而言，生長速率的定義為 56 週期間之身高測量值的線性迴歸線斜率。主要的比較目標為 SINGULAIR 組與安慰劑組之生長速率間的差異。SINGULAIR 治療組、安慰劑組及 beclomethasone 治療組的生長速率(以最小平方法[LS]的平均值[95% CI]來表示，單位為公分/年)分別為 5.67 (5.46, 5.88)、5.64 (5.42, 5.86) 及 4.86 (4.64, 5.08)。SINGULAIR 組減去安慰劑組、beclomethasone 組減去安慰劑組、以及 SINGULAIR 組減去 beclomethasone 組的生長速率差異(以最小平方法[LS]的平均值[95% CI]來表示，單位為公分/年)分別為 0.03 (-0.26, 0.31)、-0.78 (-1.06, -0.49) 及 0.81 (0.53, 1.09)。各治療組的生長速率(以身高隨時間的平均變化來表示)如圖 4 所示。

圖 4  
隨機分組門診後的排定時間身高變化 (治療組平均值±各平均值的標準誤差†)



†治療組之身高變化平均值的標準誤差大小，因此在圖中看不出來

#### 臨床研究-季節性過敏性鼻炎

有 5 項在北美進行設計類似的隨機、雙盲、平行研究組、安慰劑與活性藥物(loratadine)對照試驗研究 SINGULAIR 錠劑對季節性過敏性鼻炎的治療效果。此 5 項試驗共收錄 5029 位患者，其中有 1799 位使用 SINGULAIR 錠劑治療。受試者為 15 至 82 歲、

有季節性過敏性鼻炎病史、至少有一種相關季節性過敏原的皮膚試驗呈陽性反應、並且在進入研究時有季節性過敏性鼻炎正在發作的症狀。有4項試驗的隨機治療期為2週，另一項則為4週。主要的結果變數由患者在0-3分的分類量表上進行評估所獲得的日間鼻部症狀分數(鼻充血、流鼻涕、鼻子發癢、打噴嚏等個別分數的平均值)相對於基礎值的平均變化。5項試驗中有4項試驗顯示，和安慰劑相比，使用SINGULAIR 10 mg 錠劑治療顯著降低日間鼻部症狀分數。其中一項試驗的療效結果如下所示；其餘3項證實確具療效的試驗顯示類似的結果。在使用SINGULAIR 錠劑、loratadine 及安慰劑之治療組中，日間鼻部症狀分數相對於基礎值的平均變化如表3所示。

表3

在針對季節性過敏性鼻炎患者所進行的安慰劑與活性藥物對照試驗中，SINGULAIR對日間鼻部症狀分數\*的影響

治療組(N)	基礎平均分數	相對於基礎值的平均變化	治療組與安慰劑組之最小平方平均值的差異 (95% CI)
SINGULAIR 10 mg (344)	2.09	- 0.39	- 0.13* (- 0.21, - 0.06)
安慰劑(351)	2.10	- 0.26	N.A.
活性對照藥物† (Loratadine 10 mg) (599)	2.06	- 0.46	- 0.24* (- 0.31, - 0.17)

\* 依據患者在0-3分之分類量表上進行評估的結果，鼻充血、流鼻涕、鼻子發癢、打噴嚏等個別分數的平均值。

† 這項研究並非設計為SINGULAIR與活性對照藥物(loratadine)的統計學比較。

\* 和安慰劑相比，有統計學上明顯的差異(p≤ 0.001)。

### 臨床研究-常年性過敏性鼻炎

2項於北美和歐洲所進行的隨機、雙盲、以安慰劑對照的研究中，探討SINGULAIR 錠劑對常年性過敏性鼻炎的治療效果。這2項試驗共收錄3357位患者，其中有1632位使用SINGULAIR 10 mg 錠劑。所收錄的受試者為15至82歲，由病史及至少一種相關常年性過敏原(塵蟎、動物皮屑、及/或黴菌孢子囊)之皮膚試驗呈陽性反應結果確定患有常年性過敏性鼻炎、並且在進入研究時有正在發作的症狀。證實療效的研究顯示，在為期6週的治療期間，每日服用一顆SINGULAIR 10 mg 錠劑顯示明顯減輕常年性過敏性鼻炎的症狀(表4)；在這項研究中，主要的結果變數是日間鼻部症狀分數(鼻充血、流鼻涕及打噴嚏等個別分數的平均值)相對於基礎值的平均變化。

表4

在針對常年性過敏性鼻炎患者所進行的安慰劑對照試驗中，SINGULAIR對日間鼻部症狀分數\*\*的影響

治療組(N)	基礎平均分數	相對於基礎值的平均變化	治療組與安慰劑組之最小平方平均值的差異 (95% CI)
SINGULAIR 10 mg (1000)	2.09	- 0.42	- 0.08† (- 0.12, - 0.04)
安慰劑(980)	2.10	- 0.35	N.A.

\*\*依據患者在0-3分之分類量表上進行評估的結果，鼻充血、流鼻涕、打噴嚏等個別分數的平均值。

† 和安慰劑相比，有統計學上明顯的差異(p≤ 0.001)。

另一項為期6週的研究，係用以評估SINGULAIR 10 mg (n=626)、安慰劑(n=609)、以及一個活性對照藥物(cetirizine 10 mg; n=120)。主要的分析目標是比較SINGULAIR與安慰劑最初4週治療期間的日間鼻部症狀分數相對於基礎值的平均變化；這項研究並非設計為SINGULAIR與活性對照藥物的統計學比較。主要的結果變數除了終點鼻充血、流鼻涕及打噴嚏外，還包括鼻子發癢。SINGULAIR與安慰劑組間的估計差異為-0.04，其95% CI為(-0.09, 0.01)。活性對照藥物與安慰劑組間的估計差異為-0.10，其95% CI為(-0.19, -0.01)。

### 禁忌

對本藥含有之任何成份過敏者。

### 注意事項

由於口服SINGULAIR對急性氣喘發作之療效尚未建立，因此口服SINGULAIR不可用於治療急性氣喘發作。病人應被告知需隨身備有急救藥品。雖然在醫師監護下，可逐漸減少併用吸入性皮質類固醇的劑量，但SINGULAIR不應驟然取代吸入或口服的皮質類固醇。病人服用SINGULAIR曾經報告有神經精神事件(見副作用)。由於其他因素也可能會導致這些事件，並不清楚是否與SINGULAIR有關。醫師應與病人和/或照顧者討論這些不良經驗。指導病人和/或照顧者，如果發生神經精神變化，應通知其醫師。服用包括白三烯素(leukotriene)接受體拮抗劑等抗氣喘藥物的病人，極少數會發生一種或多種下列狀況：嗜伊紅白血球增多，血管發炎症皮膚疹(vasculitic rash)，肺部症狀惡化，心血管併發症，及/或神經性病變(有些時候診斷為Churg-Strauss徵候群)，一種全身性的嗜伊紅白血球增多血管炎(eosinophilic vasculitis)，這些狀況有時候與口服皮質類固醇減量或停藥有關。雖然發生上述狀況與白三烯素(leukotriene)接受體拮抗劑作用的因果關係尚未建立，對於服用SINGULAIR病人建議給予審慎而適當的臨床監視。當服用SINGULAIR時，已知對aspirin過敏的病人應持續避免aspirin或非類固醇抗發炎藥物。對於aspirin過敏的氣喘病人，雖然SINGULAIR可有效改善呼吸道功能，但未證實SINGULAIR可消除此類患者對aspirin和其他抗發炎藥物的氣管收縮反應。

### 懷孕

SINGULAIR尚未於孕婦試驗。懷孕期中，只有在確定需要之下才可使用SINGULAIR。

在全球上市後使用經驗中，懷孕期間曾使用SINGULAIR的婦女其小孩有先天性肢體缺陷的案例非常罕見。而這些婦女大多數在懷孕期間，同時也服用其他氣喘治療藥物。這些事件與SINGULAIR之間的因果關係尚未建立。

### 哺乳母親

目前尚未知SINGULAIR是否會分泌入乳中。由於許多藥物會分泌入乳中，因此當哺乳母親服用SINGULAIR時須特別注意。

### 使用於兒童患者

SINGULAIR已在六個月至14歲年齡層的兒童患者進行過臨床研究(參見用法用量)。然而六個月以下小兒患者使用本藥之安全性及療效則尚未研究。由兩個有對照組的臨床試驗已證明SINGULAIR不會影響青春前期兒童氣喘患者之生長速率。

### 使用於年長者

臨床研究顯示，SINGULAIR之療效與安全性並無年齡差異。

### 藥物交互作用

SINGULAIR可與其他預防或長期治療氣喘及過敏性鼻炎的例行性治療併用。藥物交互試驗結果顯示，montelukast之建議臨床用量對下列併用藥物在藥物動力學臨床床上沒有顯著影響：受試藥物包括theophylline, prednisone, prednisolone, 口服避孕藥(ethinyl estradiol/norethindrone 35/1), terfenadine, digoxin及warfarin。本藥與phenobarbital合併使用時，患者之montelukast血漿濃度曲線下面積總和(AUC)約低於正常情況40%。並不建議為此狀況調整SINGULAIR劑量。體外研究已證明montelukast是一個CYP2C8的抑制劑。但是，經由montelukast與rosiglitazone(充當採針受質，視為主要經由CYP2C8代謝的代表性藥物)之臨床藥物-藥物交互作用結果，已證實montelukast在體內不會抑制CYP2C8。因此，預期montelukast不會改變經由此酵素代謝的藥物代謝(例如：paclitaxel、rosiglitazone、和repaglinide)。

體外研究已證明montelukast是CYP2C8、2C9和3A4的受質。經由montelukast與gemfibrozil(CYP2C8和2C9抑制劑)臨床藥物-藥物交互作用結果，已證實gemfibrozil使montelukast的全身暴露量為此狀況調整SINGULAIR劑量。體外研究已證明montelukast是一個強效的CYP3A4抑制劑，與gemfibrozil及montelukast併用時，不會進而增加montelukast的全身暴露量。依據成人患者服用超過10 mg核准劑量的臨床安全性資料(例如，成年患者200 mg/天，連續22週，和給予患者劑量高達900 mg/天，持續大約一週)，並未觀察到臨床重要的不良經驗，gemfibrozil對montelukast全身暴露量的影響不被認為具有臨床意義。因此當montelukast與gemfibrozil併用時，毋需調整劑量。根據體外研究數據，與其他已知CYP2C8抑制劑(例如trimethoprim)預期無臨床重要藥物交互作用。另外，montelukast單獨與itraconazole併用，montelukast的全身暴露量並無顯著增加。

### 副作用

SINGULAIR的一般耐受性良好。副作用通常溫和，一般不需停藥。服用SINGULAIR之報告中的全部副作用發生率與安慰劑相當。

#### 15歲以上之成人氣喘患者

對大約2600位15歲及以上之成人患者作過有關SINGULAIR的評估。在兩個設計類似，為期12週，安慰劑對照的臨床試驗；曾經報告與藥物有關聯的不良反應中，發生率大於1%且高於服用安慰劑的僅有腹痛與頭痛。試驗組與安慰劑組之副作用發生率並無顯著差異。累計至目前，臨床試驗中已有544位患者接受SINGULAIR治療超過六個月，253位超過一年，且有21位使用超過二年。治療時間延長，全部不良反應發生狀況並未改變。

#### 6至14歲兒童氣喘患者

SINGULAIR也會在大約475名6至14歲兒童患者的試驗作過評估。在兒童患者的安全性與成人及對照組的安全性是相似的。在為期八週之對照臨床試驗中，唯一曾被報告與藥物有關聯的不良反應，發生率大於1%且高於服用安慰劑的不良反應為頭痛。試驗組與安慰劑組的不良反應情形並無顯著差異。在評估生長速率之研究中，這些兒童患者的安全性狀況與先前對SINGULAIR描述的安全性狀況是一致的。累計已有263位6至14歲兒童患者接受SINGULAIR治療時間超過三個月，有164位則超過六個月甚至更久。雖然治療時間延長，全部不良反應發生狀況並未改變。

#### 2至5歲兒童氣喘患者

SINGULAIR也會在573名2至5歲兒童患者的試驗作過評估。在為期12週之對照臨床試驗中，SINGULAIR唯一曾被報告與藥物有關聯的不良反應，其發生率大於1%且高於服用安慰劑為口渴。而口渴的發生率在試驗組與安慰劑組並無顯著差異。累計已有426名2至5歲兒童患者接受SINGULAIR治療時間超過三個月，有230位則超過六個月甚至更久，有63位則超過一年甚至更久。雖然治療時間延長，全部不良反應發生狀況並未改變。

#### 6個月至2歲兒童氣喘患者

SINGULAIR曾在175位6個月至2歲兒童患者的試驗作過評估。在為期6週之安慰劑對照臨床試驗中，曾被報告與藥物有關聯的不良反應，發生率大於1%且高於服用安慰劑的不良反應為腹瀉、運動機能亢進(hyperkinesia)、氣喘、濕疹性皮膚炎及紅疹。這些不良反應的發生率在試驗組與安慰劑組並無顯著差異。

#### 15歲以上之成人季節性過敏性鼻炎患者

曾以2199位15歲及以上之成人季節性過敏性鼻炎患者為對象，進行過SINGULAIR的評估。一天一次於早晨或夜間服用SINGULAIR，其一般耐受性良好，而整體安全性與安慰劑組相似。在安慰劑對照的臨床試驗中，並未發現與藥物有關聯且發生率大於等於1%且高於服用安慰劑組之不良反應報告。由為期4週安慰劑對照試驗，觀察到的整體安全性與為期2週的臨床試驗結果一致。所有臨床試驗中，昏睡的發生率皆與安慰劑組類似。

#### 2至14歲兒童季節性過敏性鼻炎患者

SINGULAIR也曾以280位2至14歲兒童季節性過敏性鼻炎患者為對象，進行為期兩週的安慰劑對照試驗作過評估。一天一次夜間服用SINGULAIR，其一般耐受性良好，而整體安全性與安慰劑組相似。在該試驗中，未發現有與藥物有關聯且發生率大於等於1%且高於服用安慰劑組之不良反應報告。

#### 15歲以上之成人常年性過敏性鼻炎患者

曾以3235位15歲及以上之成人及青少年常年性過敏性鼻炎患者為對象，在兩個為期六週安慰劑對照的臨床試驗進行SINGULAIR的評估。服用SINGULAIR一天一次，其一般耐受性良好，而整體安全性與季節性過敏性鼻炎患者一樣，且與安慰劑組相似。在這兩個試驗中，在安慰劑對照的臨床試驗中，並未發現與藥物有關聯且發生率大於等於1%且高於服用安慰劑組之不良反應報告。昏睡的發生率與安慰劑組類似。

#### 臨床試驗經驗綜合分析

有41個安慰劑-對照臨床試驗(35個試驗在15歲及以上患者；6個試驗在6至14歲兒童患者)使用自設的驗證評估方法進行綜合統計分析。這些試驗中，其中9929位患者服用SINGULAIR和7780位患者服用安慰劑，使用SINGULAIR組中，有一位

病人有自殺意念。各治療組均沒有自殺成功、自殺企圖或自殺的行為的預備舉動。另一 46 個安慰劑-對照組臨床試驗(35 個試驗在 15 歲及以上患者；11 個試驗在 3 個月至 14 歲兒童患者)進行行為有關的不良經驗 (behavior-related adverse experiences; BRAEs) 評估。其中 11673 位患者服用 SINGULAIR 和 8827 位患者服用安慰劑，有至少一次 BRAEs 的受試者，在服用 SINGULAIR 的患者為 2.73%，而服用安慰劑的患者為 2.27%；勝算比(odds ratio)是 1.12 (95% CI[0.93; 1.36])。這些綜合分析的臨床試驗，並未特別設計作自殺的想法和行為 (Suicidality) 或 BRAEs 檢查。

#### 上市後使用經驗

本產品上市使用後曾發生下列不良反應：

感染和寄生蟲感染：上呼吸道感染

血液和淋巴系統異常：出血傾向升高、血小板減少

免疫系統異常：過敏反應 (hypersensitivity reactions) 包括過敏 (anaphylaxis) 和非常罕見的肝臟嗜伊紅白血球浸潤 (hepatic eosinophilic infiltration)

精神病學異常：躁動包括侵略性行為或敵意、焦慮、沮喪、定向障礙、注意障礙、夢境異常、幻覺、失眠、記憶損害、精神運動性過度活躍 (包括易怒、坐立不安、顫抖)、夢遊、自殺的想法和行為 (Suicidality)、抽搐 (tic)

神經系統異常：頭暈、昏昏欲睡、感覺異常/感覺減退、極少的痙攣發作

心臟異常：心悸

呼吸道、胸腔及縱膈疾患：流鼻血、嗜伊紅白血球增多

胃腸異常：腹瀉、消化不良、噁心、嘔吐

肝膽異常：ALT 及 AST 升高，和非常罕見肝炎 (膽汁滯留、肝細胞及混合型肝損害) 皮膚及皮下組織異常：血管水腫、瘀傷、多形性紅斑 (erythema multiforme)、結節性紅斑、搔癢、皮疹、蕁麻疹、史蒂文生氏症候群/毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, SJS/TEN)

肌肉骨骼及結締組織異常：關節痛、肌痛 (myalgia) 包括肌肉痙攣

腎臟和泌尿系統異常：小兒遺尿

全身與投藥部位異常：無力/疲倦、水腫、發燒

#### 藥物過量

目前尚無特別治療 SINGULAIR 服用過量之資料，在長期氣喘研究中，曾有成年病人服用每日劑量高達 200 mg 的 SINGULAIR 達 22 週，以及短期研究中，病人也曾每日服用高達 900 mg 約一週，均未出現具臨床重要性之不良反應。在上市後使用經驗及臨床研究中，曾見急性過量反應。這些包括服用高達 1000 mg 的成人與兒童。在臨床及實驗室檢驗值觀察到的結果在成人及兒童患者其安全性是一致的。在大多數的藥物過量報告當中並無不良經驗。最常發生的不良經驗包含有腹痛、嗜眠、口渴、頭痛、嘔吐與精神運動性過度活動，與 SINGULAIR 的安全性報告一致。目前未知 montelukast 能否由腹膜透析或血液透析方式析出。

#### 貯存

貯存於 30°C (86°F) 以下，避免潮濕及光線照射。

#### 包裝

欣流膜衣錠 10 毫克 SINGULAIR F.C. Tablet 10mg，每錠含 10 mg montelukast sodium, MSD；28 錠盒裝。

欣流咀嚼錠 5 毫克 SINGULAIR Chewable Tablet 5mg，每錠含 5 mg montelukast sodium, MSD；28 錠盒裝。

欣流咀嚼錠 4 毫克 SINGULAIR Chewable Tablet 4mg，每錠含 4 mg montelukast sodium, MSD；28 錠盒裝。

欣流顆粒劑 4 毫克 SINGULAIR Oral Granules 4mg，每小包含 4 mg montelukast sodium, MSD；28 小包盒裝。

#### 欣流膜衣錠 10 毫克及欣流咀嚼錠 4 及 5 毫克：

製造廠：英國默沙東藥廠 Merck Sharp & Dohme, Limited

廠址：Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE 23 3JU, U.K.

委託分包裝廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

廠址：新竹縣湖口鄉光復北路 45 號

#### 欣流顆粒劑 4 毫克：

製造廠：Patheon Manufacturing Services LLC

廠址：5900 Martin Luther King JR. Highway, Greenville, NC 27834, U.S.A.

分裝廠：Merck Sharp & Dohme Corp.

廠址：4633 Merck Road Wilson, North Carolina 27893, U.S.A.

包裝廠：PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk

廠址：Jl. Raya Pandaan Km 48, Pandaan, Pasuruan, Jawa Timur Indonesia

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義路五段 106 號 12 樓