

欣流® 膜衣錠 10公絲 咀嚼錠 5公絲, 4公絲 顆粒劑 4公絲 SINGULAIR® F.C. Tablet 10 mg Chewable Tablet 5 mg, 4 mg Oral Granules 4 mg (montelukast sodium, MSD)

PC-SGA-T-022008 膜衣錠 10公絲 衛生藥輸字第022778號 本藥項由醫師處方使用 咀嚼錠 5公絲 衛生藥輸字第022779號 SGA-HK/TAI-20080777 顆粒劑 4公絲 衛生藥輸字第023398號 顆粒劑 4公絲 衛生藥輸字第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 CysLT₂接受體。

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包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,或與滿滴一匙冷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攪開小包,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,切勿保存者供以後服用。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腹服用或與食物併服。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治療與其他氣喘藥的治療 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。減量須在醫師的監督下逐步進行。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不可顯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曾針對氣喘患者評估日間投藥與夜間投藥的相對療效。不論是日間或夜間投藥,montelukast的藥物動力學都大致相當。在不考慮進食時間的情況下,於夜間投藥montelukast對氣喘的療效,以及於日間或夜間投藥montelukast對季節性過敏性鼻炎的療效皆已經獲得證實。

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β-agonist的氣喘患者。在預測1秒強制呼氣量(FEV₁)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FEV₁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β-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(FEV₁)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。

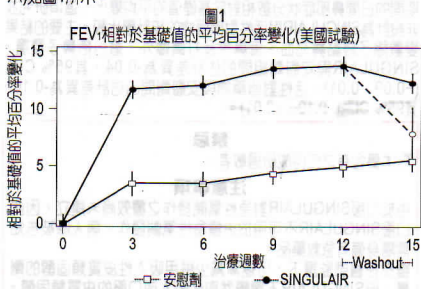


圖1 FEV₁相對於基礎值的平均百分率變化(美國試驗)

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)

*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β-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次的患者,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畫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)

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)

- 1 和安慰劑相比較,p<0.001 2 和安慰劑相比較,p<0.01 3 氣喘發作的定義為使用標準治療資源,如非預設時間的門診、急診或住院治療;或接受口服、靜脈注射、或肌肉注射劑量的皮質類固醇。 4 氣喘惡化的定義為因自覺臨床重要性的PEFR降低、β-agonist用量增加、日間或夜間症狀增加、或驚醒次數增加。 5 氣喘控制天數的定義為整日未出現下列任何項目的天數:夜間驚醒、使用β-agonist的次數超過4次、或氣喘發作。 6 醫師對患者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」)。 7 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腔輔助裝置的吸入性beclomethasone dipropionate做為活性對照藥物,使用劑量為每日兩次200 mcg(服用2次100 mcg ex-valve)。在12週治療期間,SINGULAIR組與beclomethasone組的FEV₁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,FEV₁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。

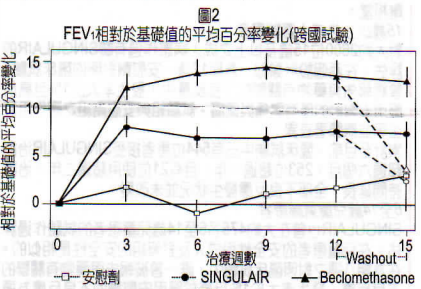


圖2 FEV₁相對於基礎值的平均百分率變化(跨國試驗)

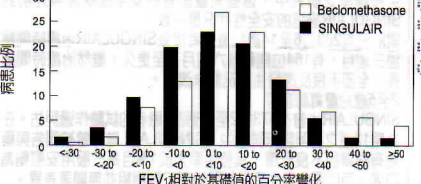


圖3 個別病患反應的FEV₁分佈情形(跨國試驗)

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。患者的平均基礎值FEV₁百分率為72%(近似範圍:45至90%),且吸入性β-agonist的平均每日需求劑量為吸入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FEV₁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服用次數相對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14歲幼年兒童病患其療效結果和12至14歲幼年兒童病患相當。

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的治療期間,其治療效果並無顯著性的改變。

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及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是為確認SINGULAIR在此年齡群的安全性及耐受性,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之補充分析結果,可支持SINGULAIR能有效對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治療)、平均FEV₁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劑型及其平均基礎劑量包括beclomethasone dipropionate(平均劑量為1203 mcg/day)、triamcinolone acetonide(平均劑量為2004 mcg/day)、fluticasone(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,且標示劑量可能並非ex-actuator。研究前測定的吸入性皮質類固醇劑量在5至7週的安慰劑對照期降低了37%左右,這段安慰劑對照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降至最低有效劑量。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)。目前並不能知此項研究的结果是否可推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(beclothemethasone 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beclothemethasone的患者或停用beclothemethasone並改用montelukast或安慰劑治療的患者相比,在beclothemethasone的療程中加入SINGULAIR可使16週雙盲治療期的最後10週期間的FEV₁獲得統計學上明顯的改善。從FEV₁、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beclothemethasone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/或口服的皮質類固醇治療),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接受研究之一般氣喘患者中所見者大致相同。目前尚未評估過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)。

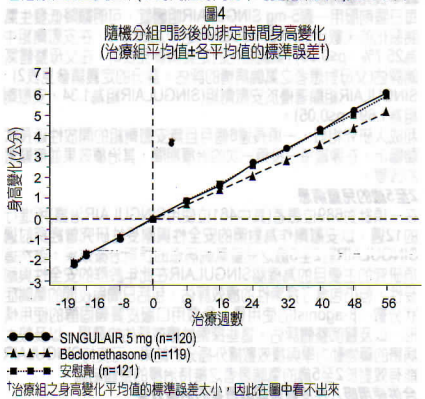
對運動誘發性支氣管收縮的治療效果(成人及小兒病患) 一項針對110位15歲(含)以上、平均基礎預測FEV₁百分率為83%、且經證實有運動誘發性氣喘惡化現象之成人與青少年氣喘患者所進行的12週、隨機、雙盲、平行試驗組研究顯示,使用SINGULAIR治療(每日一次於晚間服用10 mg)可使FEV₁百分率的平均最大下降幅度以及FEV₁恢復至運動前之5%以內所需的平均時間達到統計學上明顯減少的效果。研究人員係於投藥間隔終了時(即投予前一劑的20至24小時之後)進行運動測試。此效果持續整個為期12週的治療期間,這表示耐受性並未發生。不過,在52%的受試患者中,SINGULAIR並無法預防FEV₁百分率的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吸入性β-agonist(參見注意事項)。

臨床研究-兒童患者的生長速率

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、以及每日以空體輔助器投予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回歸線斜率。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。



●●● SINGULAIR 5 mg (n=120)
▲▲▲ Beclomethasone (n=119)
■■■ 安慰劑 (n=121)
治療組之身高變化平均值的標準誤差太小，因此在圖中看不出

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。主要的結果變數是由患者之0-3分之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項試驗確有類似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間的差異(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

在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間的差異(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對急性氣喘發作的療效尚未建立，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。

雖然在醫師監督下，可逐漸減少併用吸入性皮質類固醇劑量，但SINGULAIR不應取代吸入或口服的皮質類固醇劑。服用包括白三烯素(leukotriene)接受體格抗劑等抗氣喘藥物的病人，在降低全身性皮質類固醇劑量時，極少數會發生一種或多種下列狀況：嗜紅紅白血球增多，血管發炎性皮疹(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)。一種全身性的嗜紅紅白血球增多性血管炎(eosinophilic vasculitis)。雖然發生上述狀況與白三烯素(leukotriene)接受體格抗劑作用的因果關係尚未建立，對於服用SINGULAIR病人進行全身性皮質類固醇劑量時，建議給予謹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的婦女小孩有先天性肢體缺陷的病例非常罕見。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歲年齡段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效尚未研究。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。

使用於老年患者

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學上沒有顯著影響：受試藥物包括theophylline, prednisone, prednisolone, 口服避孕藥(etinyl estradiol/norethindrone 35/1), terfenadine, digoxin及warfarin。本藥與phenobarbital合併使用時，患者之montelukast血漿濃度由線下面積總和(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CYP 2C8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irepaglinide)。

副作用

SINGULAIR之一般耐受性良好。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進行過有關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中，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。累計到目前，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也曾在大約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8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也曾於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的不良反應報告。由為期4週安慰劑對照試驗，觀察到整體安全性與為期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的不良反應報告。

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的不良反應報告。嗜睡的發生率與安慰劑組類似。

上市後使用經驗

本產品上市後曾發生下列不良反應：血液和淋巴系統異常；出血傾向升高。免疫系統異常；過敏反應(hypersensitivity reactions)包括過敏(anaphylaxis)和非常罕見的肝膽嗜伊紅白血球浸潤(hepatic eosinophilic infiltration) 精神學異常；躁動包括侵略性行為、焦慮、夢境異常和幻覺、沮喪、失眠、易怒、坐立不安、自殺的想法和行為(Suicidality)、顫抖 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 胃腸異常；腹瀉、消化不良、噁心、嘔吐 肝膽異常；ALT及AST升高，和非常罕見膽汁滯留性肝炎 皮膚及皮下組織異常；血管水腫、瘀傷、結節性紅斑、瘙癢、皮疹、蕁麻疹 肌肉骨骼及結締組織異常：關節痛、肌痛(myalgia)包括肌肉痙攣 全身與投藥部位異常：水腫

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，曾有成人病人服用每日劑量高達200 mg的SINGULAIR達22週，以及短期研究中，病人也曾服用日服高達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中並無不良經驗。最常發生的不良經驗包含有腹痛、嗜睡、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公絲SINGULAIR F.C. Tablet 10mg，每錠含10 mg montelukast sodium, MSD；28錠盒裝。
欣流咀嚼錠5公絲SINGULAIR Chewable Tablet 5mg，每錠含5 mg montelukast sodium, MSD；28錠盒裝。
欣流咀嚼錠4公絲SINGULAIR Chewable Tablet 4mg，每錠含4 mg montelukast sodium, MSD；28錠盒裝。
欣流顆粒劑4公絲SINGULAIR Oral Granules 4mg，每小包含4 mg montelukast sodium, MSD；28小包含裝。

欣流膜衣錠10公絲及欣流咀嚼錠4及5公絲：
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.

包裝廠：澳洲默沙東藥廠 Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty., Limited
廠址：54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W.2142 Australia

欣流顆粒劑4公絲：
製造廠：美國默沙東藥廠 Merck & Co., Inc.
廠址：770 Sunnyside Pike, West Point, Pennsylvania, 19486, U.S.A.

分裝廠：Anderson Packaging Inc.
廠址：4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109
包裝廠：澳洲默沙東藥廠 Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty., Limited

廠址：54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142 Australia

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地址：台北市敦化南路二段216號14樓 75706658