

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：林小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23605

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年01月03日

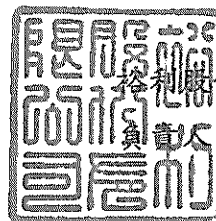
發文字號：111 裕字-第000009號

主旨：本公司銷售美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「SINGULAIR CHEWABLE TABLET 4MG(欣流咀嚼錠4毫克)，衛署藥輸字第023398號」、「SINGULAIR CHEWABLE TABLET 5MG(欣流咀嚼錠5毫克)，衛署藥輸字第022779號」、「SINGULAIR FILM COATED TABLET 10MG(欣流膜衣錠10毫克)，衛署藥輸字第022778號」、「SINGULAIR ORAL GRANULES 4MG(欣流顆粒劑4毫克)，衛署藥輸字第024134號」，仿單變更乙事，如說明段。

說明：

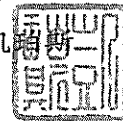
- 一、本公司銷售美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「SINGULAIR CHEWABLE TABLET 4MG(欣流咀嚼錠4毫克)，衛署藥輸字第023398號」、「SINGULAIR CHEWABLE TABLET 5MG(欣流咀嚼錠5毫克)，衛署藥輸字第022779號」、「SINGULAIR FILM COATED TABLET 10MG(欣流膜衣錠10毫克)，衛署藥輸字第022778號」、「SINGULAIR ORAL GRANULES 4MG(欣流顆粒劑4毫克)，衛署藥輸字第024134號」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品仿單變更如附件。除上述變更外，其餘產品資訊均不變。
- 三、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位。不便之處，敬請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、仿單。



裕利股份有限公司

負責人：凱



美商默沙東藥廠股份有限公司 函

地 址：台北市信義路五段106號12樓
聯絡電話：(02)6631-60000

受 文 者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國110年12月29日

發文字號：默沙東 ORG字 第20210119號

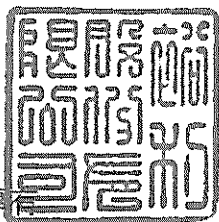
主 旨：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「欣流顆粒劑4毫克」、「欣流咀嚼錠4毫克」、「欣流咀嚼錠5毫克」及「欣流膜衣錠10毫克」仿單及病人說明變更一事，詳如說明，請查照。

說 明：

- 一、 申請核准變更項目：仿單及病人說明書變更，變更內容如附件。
- 二、 敬請轉知相關單位，並請繼續支持本公司為禱。



美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
負責人：崔在延



附件

對本藥客有之任何副作用通報者，...

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，可逐漸減少使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。...

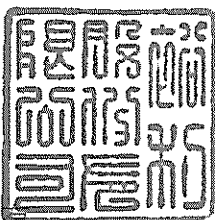
神經精神學

當接受長期服用 SINGULAIR 後發生嚴重神經精神事件。這些上市後報告的神經精神事件涵蓋各種類型，包括但不限於躁動(agitation)、攻擊行為或敵意(aggressive behavior or hostility)、焦慮(anxiousness)、沮喪(depression)、定向障礙(disorientation)、注意力障礙(disturbance in attention)、夢境異常(dream abnormalities)、言語困難/口吃(dysphemia (stuttering))、幻覺(hallucinations)、失眠(insomnia)、易怒(irritability)、記憶損害(memory impairment)、強迫症(obsessive-compulsive symptoms)、躁動不安(restlessness)、夢遊(somnambulism)、自殺的想法和行為(Suicidality)、抽搐(tic)及顫抖(tremor)。不論在對無精神病史的成人、青少年和小兒病人都曾記錄報導過神經精神事件，神經精神事件主要被報導於服用 SINGULAIR 期間，但仍有部分被報導於停止服用 SINGULAIR 之後。依據大鼠動情實驗，montelukast 會分泌於大腦中，但目前 SINGULAIR 與神經精神事件關聯之證據尚不明確。且依據現有臨床文獻資料，尚難確認使用 SINGULAIR 造成神經精神事件之風險因子或量化風險。...

因使用 SINGULAIR 可能會發生神經精神變化之不良反應，部分病人使用 SINGULAIR 的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，對於治療過敏性鼻炎病人，建議 SINGULAIR 應保留至使用其他過敏治療藥品後療效不佳或無法耐受其他治療藥品時再使用。醫師處方 SINGULAIR 時，應與病人和照顧者討論使用 SINGULAIR 的益處與風險，指導病人和/或照顧者應於服用 SINGULAIR 期間注意是否出現行為改變或新的神經精神症狀，如出現行為改變、或新的神經精神症狀或自殺意念和/或行為時，病人應停止服用 SINGULAIR 並立即告知醫療人員。在許多情況下病人停止服用 SINGULAIR 後症狀會緩解；某些情況下，病人停止服用 SINGULAIR 後症狀仍存在，如發生此類情形，請持續觀察並提供治療直到症狀消失，且請重新評估使用 SINGULAIR 之臨床效益及風險。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反應，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。...



專科



欣流® 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-025019 膜衣錠 10 毫克 咀嚼錠字號 022778 號 咀嚼錠 5 毫克 咀嚼錠字號 022779 號 咀嚼錠 4 毫克 咀嚼錠字號 023398 號 顆粒劑 4 毫克 咀嚼錠字號 024134 號

治療類別

SINGULAR® (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，可專一性地抑制 cysteinyl leukotriene CysLT₁ 接受體，組成藥物主成分：

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

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

SINGULAR 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。

賦形劑：

SINGULAR 膜衣錠 10 毫克：microcrystalline cellulose、lactose monohydrate (89.3 mg)、croscarmellose sodium、hydroxypropyl cellulose、magnesium stearate、膜衣組成含 hydroxypropyl methylcellulose、hydroxypropyl cellulose、titanium dioxide、red ferric oxide、yellow ferric oxide、carnauba wax。

SINGULAR 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。

SINGULAR 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痙攣。

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 過敏的氣喘病人，以及防止運動引起的支氣管痙攣，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

SINGULAR 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病人：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病人，則須於夜間服藥，每日只須服用一次。

15 歲以上成人氣喘及/或過敏性鼻炎病人

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/或過敏性鼻炎病人

6 歲至 14 歲兒童病人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/或過敏性鼻炎病人

2 歲至 5 歲兒童病人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病人

六個月至 2 歲兒童病人的劑量為每日服用一包 4 mg 顆粒劑。

口服顆粒劑服用方式

SINGULAR 口服顆粒劑可以直接口服，或與滿一瓶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 SINGULAR 口服顆粒劑已與食物混合或已溶解於嬰兒奶粉或母乳中，切勿依存著供以後服用，除了嬰兒奶粉或母乳外，SINGULAR 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

SINGULAR 控制氣喘之效果，可於使用後一日內發生，SINGULAR 錠劑、咀嚼錠及口服顆粒劑可空腔服用或與食物併服，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 SINGULAR。

對兒童病人、老年病人、腎功能不足者、輕度至中度肝功能受損者，或者不同性別病人，均無調整劑量。

SINGULAR 治療與其他藥物治療的治療

可將 SINGULAR 加入病人既有之治療中。

可用於減少其他併用療法：

原在探索氣管擴張劑治療法：可將 SINGULAR 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 SINGULAR 之臨床效果明顯時 (通常服用第一劑後)，且在可忍耐程度下，可將支氣管擴張劑劑量減。

原在探索吸入性皮質類固醇治療法：使用 SINGULAR 可增加接受吸入性皮質類固醇治療病人的臨床效益範圍，可酌減吸入性皮質類固醇劑量，減量須在醫師監督下逐步進行，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 SINGULAR 不可顯然取代吸入性皮質類固醇治療。

臨床研究

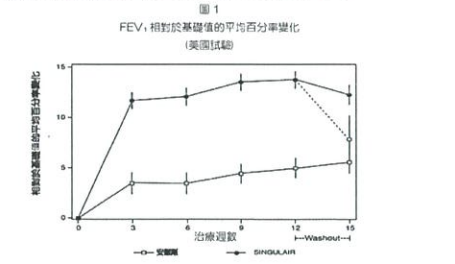
一般

目前並無任何臨床試驗針對哮喘病人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。

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 之運動誘激試驗，這些研究都是在每日一次的投藥間隔隔了時進行評估。

SINGULAR 對成人及 15 歲(含)以上之青少年之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 位病人 (795 位使用 SINGULAR 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_2 -agonist 的氣喘病人，在預測 1 秒強制呼氣量 (FEV₁) 百分率方面，病人的平均基礎值為 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，與日間無氣喘症狀，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_2 -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 SINGULAR 的病人於治療 12 週後都接受使用安慰劑，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。



針對美國試驗與跨國試驗進行綜合分析之後，SINGULAR 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

SINGULAR 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	SINGULAR		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
日間無氣喘症狀 (0 至 6 分鐘表)	2.43	- 0.45 *	2.45	- 0.22
β_2 -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， $p < 0.001$

就成人病人而言，SINGULAR 可「視需要」而使用 β_2 -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 晚的病人，SINGULAR 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，SINGULAR 顯著改善臨床試驗計劃所定義的其他氣喘相關結果評估指標 (參見表 2)。

表 2

SINGULAR 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)

	SINGULAR	安慰劑
氣喘發作* (病人比例%)	11.6†	18.4
使用急救用口服皮質類固醇 (病人比例%)	10.7†	17.5
因氣喘而停藥 (病人比例%)	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
病人整體評估 (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，如非預約門診之門診、急診或住院治療；或接受吸入性、氣霧劑注射、或肌肉注射用的皮質類固醇。

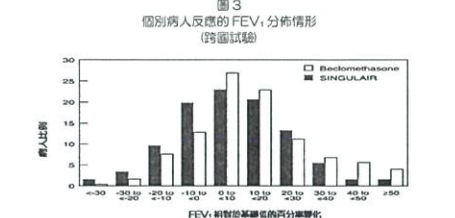
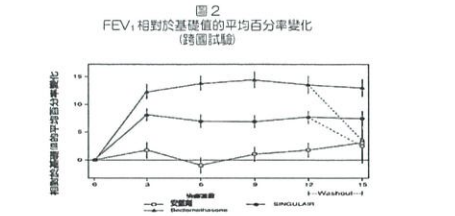
** 氣喘惡化的定義為明顯且具臨床重要性的 PEFR 降低， β_2 -agonist 用量增加，日間或夜間症狀增加，或氣喘發作。

*** 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 β_2 -agonist 的次數超過 2 次，或氣喘發作。

† 醫師對病人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」。

* 病人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平衡配方並有空腔輔助裝置的吸入型 beclomethasone dipropionate 做為活性對照藥物，使用劑量為每日兩次 200 mcg (吸用 2 次 100 mcg ex-valve)，在 12 週治療期間，SINGULAR 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；SINGULAR 組與 beclomethasone 組的 0 至 6 分鐘表日間症狀數量化則分別為 -0.49 與 -0.70 ($p < 0.001$)。在使用 SINGULAR 與 beclomethasone 治療的病人中，FEV₁ 相對於基礎值的百分率變化達到統計數值的病人比例如圖 3 所示。



FEV₁ 相對於基礎值百分率分布情形

起用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，SINGULAR，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_2 -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 SINGULAR 治療 12 週後的氣喘病人中，停藥並不會引發反彈性氣喘惡化的現象。

6 至 14 歲的兒童病人

SINGULAR 對 6 至 14 歲兒童病人的療效已在針對 336 位正以「視需要」使用吸入性 β_2 -agonist 之方式治療的病人 (201 位使用 SINGULAR 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，病人的平均基礎值 FEV₁ 百分率為 72% (近似範圍：45 至 90%)，且吸入性 β_2 -agonist 的平均每日需求單為吸入 3.4 次，約 36% 的病人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 SINGULAR 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 SINGULAR 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_2 -agonist 的每日用量平均百分比變化有明顯降低 (在 SINGULAR 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 歲較年輕兒童病人其療效結果和 12 至 14 歲較年長兒童病人相當。

每日睡前服用一顆 5-mg SINGULAR 咀嚼錠，可明顯降低發生氣喘惡化的天數比例 (在 SINGULAR 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)，在父母整體無氣喘評估 (父母對病人之氣喘病情的評估，評分的定義請參見表 2)，SINGULAR 組顯著優於安慰劑組 (SINGULAR 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改變。

2 至 5 歲的兒童病人

在一項針對 689 位病人 (其中 461 位使用 SINGULAR 治療) 所進行的 12 週，以安慰劑作為對照的成人與兒童研究曾探討過 SINGULAR 對 2 至 5 歲之兒童氣喘病人的長期治療效果，雖然這項研究的主要目的為確認 SINGULAR 在此年齡群的安全性與耐受性，但也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_2 -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，以及較大病人的藥物動力學與療效數據外插分析結果，可支持 SINGULAR 能有效對於 2 至 5 歲的氣喘病人之維持治療的整體結論。

合併使用吸入性皮質類固醇病人的治療效果

另有幾項不同的成人試驗曾評估當兩者合併使用時，SINGULAR 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) 當針對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 FEV₁ 約為預測值的 84%，且病情穩定的成人氣喘病人進行研究，病人所使用的吸入性皮質類固醇的類型及其平均劑量需求單包括 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，且標示劑量可能並非 ex-actuator，研究者的吸入性皮質類固醇需求單在 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病人所使用的吸入性皮質類固醇調整至最低有效劑量，在為期 12 週的活性藥物

治療期間，SINGULAR 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% 安慰劑治療的病人可逐漸降低吸入性皮質類固醇的劑量至使用的程度，且一直維持停用狀態到研究結束 ($p = NS$)，目前並不清楚此項研究的結果是否可擴展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病人。

在另一項針對類似之成人病人族群所進行的隨機、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病人；此項試驗的結果顯示，和連續單獨使用 beclomethasone 的病人或使用 beclomethasone 並改用 montelukast 或安慰劑治療的病人相比，在 beclomethasone 的療程中加入 SINGULAR 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、日間無氣喘症狀、PEFR、夜間因氣喘發作而驚醒的次數，以及「視需要」使用 β_2 -agonist 的需求量等方面的評估結果顯示，在隨機分組後使用 beclomethasone 的藥物治療組病人，其氣喘控制結果在統計學上明顯優於使用 beclomethasone 治療的病人單獨使用安慰劑的病人。

對已知對 aspirin 過敏的成人氣喘病人 (幾乎都會同時使用吸入性及/或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，SINGULAR 可使氣喘控制效果的各項評估參數都獲得明顯的改善，SINGULAR 針對 aspirin 過敏病人的療效程度和在接受研究的一般氣喘病人中所見者大致相同，目前尚未評估過 SINGULAR 對 aspirin 過敏氣喘病人因 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 (成人及小兒病人)

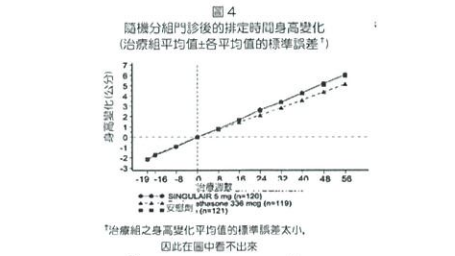
一項針對 110 位 15 歲(含)以上、平均基礎值 FEV₁ 百分率為 83%，且經證實有運動誘發性氣喘惡化現象之成人與青少年氣喘病人所進行的 12 週、隨機、雙盲、平行試驗組研究顯示，使用 SINGULAR 治療 (每日一次於夜間服用 10 mg) 可使 FEV₁ 百分率的平均最大下降幅度以及 FEV₁ 恢復至運動前之 5% 以內所需的平均時間達到統計學上明顯減少之效果，研究人員係於投藥間隔隔了時 (即投予前一劑的 20 至 24 小時之後) 進行運動測試，此效果持續整個為期 12 週的治療期間，這表示耐受性並未發生，不過，在 52% 的受試病人中，SINGULAR 並無法預防 FEV₁ 百分率的最大下降幅度在運動之後出現臨床上的明顯惡化的現象 (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 SINGULAR 之後，也發現有類似的治療效果。

對 6 至 14 歲的兒童病人 (使用 5 mg 咀嚼錠)，一項為期 2 天的交叉研究顯示，於投藥間隔隔了時 (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。

SINGULAR 不僅可做為治療與控制運動誘發性支氣管痙攣的單一治療藥物，運動後有氣喘惡化現象的病人應持續使用其平常所使用的吸入性 β_2 -agonist 做為預防用藥，並且要隨時備有急救用的短效吸入性 β_2 -agonist (參見注意事項)。

臨床研究-兒童病人的生長速率

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 14 歲的輕度氣喘病人評估 SINGULAR 對生長速率的影響，治療組包含每日一次 SINGULAR 5 mg 治療組、安慰劑組，以及每日以空腔懸液服藥投予 2 次 168 mcg 之劑量的 beclomethasone dipropionate 治療組，對每個受試者而言，生長速率的定義為 56 週期間之身高測量間的線性迴歸線斜率，主要的比較目標為 SINGULAR 組與安慰劑組之生長速率間的差異，SINGULAR 治療組、安慰劑組及 beclomethasone 治療組的生長速率 (以最小平方方法 [LS] 的平均值 [95% CI] 來表示，單位為公分/年) 分別為 5.67 (4.86-6.48)、5.64 (4.42-6.86) 及 4.86 (4.64-5.08)，SINGULAR 組減去安慰劑組、beclomethasone 組減去安慰劑組、以及 SINGULAR 組減去 beclomethasone 組的生長速率差異 (以最小平方方法 [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。



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 SINGULAR 針對季節性過敏性鼻炎的治療效果，此 5 項試驗共收錄 5029 位病人，其中有 1799 位使用 SINGULAR 錠劑治療，受試者為 15 至 62 歲，有季節性過敏性鼻炎疾病，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 1 週，主要的結果數量是由病人在 0-3 分的分類量表 (使用評估評估的目前病情) 症狀分數 (鼻塞、流鼻涕、鼻子發癢、打噴嚏等) 分別的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 SINGULAR 10 mg 錠劑治療顯著降低日間鼻塞症狀分數，其中一項試驗的數據如下所示，其餘 3 項證實具備類似的試驗結果顯示，在使用 SINGULAR 治療組、loratadine 及安慰劑之治療組中，日間鼻塞症狀分數相對於基礎值的平均百分率變化 3 所示。

