舒宁安®

核准日期：2018年07月06日
修改日期：2020年01月08日、2021年05月14日
2021年11月02日、2022年08月16日
2023年10月10日、2024年03月01日

孟鲁司特钠片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

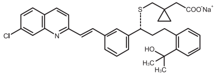
通用名称：孟鲁司特钠片
英文名称：Montelukast Sodium Tablets
汉语拼音：Menglusitena Pian

【成份】

本品主要成份为孟鲁司特钠。

化学名称：[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉)乙烯基]苯基-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫]甲基]环丙烷乙酸钠

化学结构式：



分子式：$C_{35}H_{35}ClNNaO_3S$
分子量：608.18

【性状】

本品为黄色圆形薄膜衣片，一面刻有“10”字样，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于15岁及15岁以上成人哮喘的预防和长期治疗，包括预防白天和夜间的哮喘症状，治疗对阿司匹林敏感的哮喘患者以及预防运动诱发的支气管收缩。

本品适用于减轻过敏性鼻炎引起的症状（15岁及15岁以上成人的季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎）。

【规格】

10mg（以孟鲁司特计）。

【用法用量】

每日一次，每次一片（10mg）。哮喘病人应在睡前服用。过敏性鼻炎病人可根据自身的情况在需要时服药。

同时患有哮喘和过敏性鼻炎的病人应每晚用药一次。

15岁及15岁以上患有哮喘和/或过敏性鼻炎的成人患者每日一次，每次10mg。

一般建议

以哮喘控制指标来评价治疗效果，本品的疗效在用药一天内即出现。本品可与食物同服或另服。应建议患者无论在哮喘控制还是恶化阶段都坚持服用。

老年患者、肾功能不全患者、轻至中度肝损害的患者及不同性别的患者无需调整剂量。

孟鲁司特钠片与其它哮喘治疗药物的关系

本品可加入患者现有的治疗方案中。

减少合并用药的剂量：

支气管扩张剂

单用支气管扩张剂不能有效控制的哮喘患者，可在治疗方案中加入本品，一旦有明显的临床疗效反应（一般出现在首剂用药后），根据患者的耐受情况，可将支气管扩张剂剂量减少。

吸入糖皮质激素

对接受吸入糖皮质激素治疗的哮喘患者加用本品后，可根据患者的耐受情况适当减少糖皮质激素的剂量。应在医师指导下逐渐减量。某些患者可逐渐减量直至完全停用吸入糖皮质激素。但不应当用本品突然替代吸入糖皮质激素。

【不良反应】

本品一般耐受性良好，不良反应轻微，通常不需要终止治疗。本品总的不良反应发生率与安慰剂相似。

15岁及15岁以上哮喘患者

已在大约2600名15岁及15岁以上的成年哮喘患者中进行了临床研究，评价了原研孟鲁司特钠片的安全性。在两项设计相似，安慰剂对照的为期12周的临床研究中，原研孟鲁司特钠片治疗组中与药物相关的发生率≥1%且高于安慰剂组的不良事件是腹痛和头痛。但这些不良事件的发生率在两组间无显著差异。

在临床研究中，累积已有544名患者使用原研孟鲁司特钠片治疗至少6个月、253名患者治疗1年、21名患者治疗2年。随着使用原研孟鲁司特钠片治疗时间的延长，不良事件发生的情况无改变。

15岁及15岁以上季节性过敏性鼻炎患者

已在2199名15岁及15岁以上成年季节性过敏性鼻炎患者中进行了临床研究，评价原研孟鲁司特钠片的安全性。每天早晨或夜间服用原研孟鲁司特钠片一次耐受性良好，不良反应发生率与服用安慰剂类似。在安慰剂对照的临床研究中，原研孟鲁司特钠片治疗组中未发现与药物相关的发生率≥1%，且高于安慰剂组的不良事件。在为期4周的安慰剂对照临床研究中，安全性情况与2周临床研究一致。在所有的临床研究中，嗜睡的发生率与安慰剂组相似。

15岁及15岁以上常年性过敏性鼻炎患者

已在3235名15岁及15岁以上成年常年性过敏性鼻炎患者中进行了两项为期六周的安慰剂对照的临床研究，评价原研孟鲁司特钠片的安全性情况。每天服用原研孟鲁司特钠片一次耐受性良好，不良反应发生率与服用安慰剂组类似，且与季节性过敏性鼻炎的临床研究结果一致。在这两项临床研究中，治疗组中的不良事件发生率低于1%，且未发现与药物相关，发生率高于安慰剂组的不良事件。嗜睡的发生率与安慰剂组相似。

临床实践的合并分析

使用有效的自杀行为评估方法对41项安慰剂对照临床研究（35项研究针对15岁及以上患者；6项研究针对6–14岁儿童患者）进行了合并分析。在9929例服用原研孟鲁司特钠片的患者和7780例服用安慰剂的患者中，一例有自杀意念的患者服用了原研孟鲁司特钠片。任何一组均未出现完成自杀、自杀企图或针对自杀行为的预备行动。

针对46项安慰剂对照临床研究（35项研究针对15岁及以上的患者；11项研究针对3个月至14岁的儿童患者）进行了独立的合并分析，评估行为相关性不良事件。在11,673例服用原研孟鲁司特钠片的患者和8827例服用安慰剂的患者中，行为相关性不良事件的发生率分别为2.73%和2.27%；比值比为1.12 (95% CI [0.93；1.36])。

这些合并分析中包含的临床试验没有特定设计自杀率或行为相关性不良事件的检查。

原研孟鲁司特钠片上市使用后有以下不良反应报告：

感染和传染：上呼吸道感染。

血液和淋巴系统紊乱：出血倾向增加、血小板减少症。

免疫系统紊乱：包括过敏反应的超敏反应、十分罕见的肝脏嗜酸性粒细胞浸润。

精神系统紊乱：包括攻击性行为或敌对性的兴奋、焦虑、抑郁、方向知觉丧失、注意力不集中、夜梦异常、幻觉、失眠、记忆损伤、精神运动过激（包括易激惹、烦躁不安和震颤）、梦游、自杀的想法和行为（自杀）、抽搐。

神经系统紊乱：眩晕、嗜睡、感觉异常/触觉减退及十分罕见的癫痫发作。

心脏紊乱：心悸。

呼吸，胸腔和纵隔系统紊乱：鼻衄；肺嗜酸性粒细胞增多症。

胃肠道紊乱：腹泻、消化不良、恶心、胰腺炎、呕吐。

肝胆紊乱：ALT和AST升高、十分罕见的肝炎（包括胆汁淤积性，肝细胞和混合型肝损害）。

皮肤和皮下组织紊乱：血管性水肿、挫伤、多形性红斑、结节性红斑、瘙痒、皮疹、史蒂文斯—约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症、荨麻疹。

肌肉骨骼和结缔组织紊乱：关节痛、包括肌肉痉挛的肌痛。

肾和泌尿系统紊乱：儿童遗尿症（偶见）。

其他紊乱和给药部位情况：衰弱/疲劳，水肿，发热。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

口服本品治疗急性哮喘发作的疗效尚未确定。因此，不应用于治疗急性哮喘发作。应告知患者准备适当的抢救用药。

虽然在医师的指导下可逐渐减少合并使用的吸入糖皮质激素剂量，但不应用本品突然替代吸入或口服糖皮质激素。

接受包括白三烯受体拮抗剂在内的抗哮喘药物治疗的患者，极少病例发生以下一项或多项情况：嗜酸性粒细胞增多症、血管性皮疹、肺部症状恶化、心脏并发症和/或神经病变（有时诊断为Churg–Strauss综合征——一种全身性嗜酸细胞性血管炎）。这些情况有时与减少或停用口服糖皮质激素治疗有关。虽然这些情况与白三烯受体拮抗剂的因果关系尚未确定，但建议对服用本品的患者加以注意并作适当的临床监控。

罕见的遗传性半乳糖不耐受、乳糖酶缺乏症或葡萄糖–半乳糖吸收不良患者不能服用此药物。

孟鲁司特可能对驾驶和操纵机器的能力无影响或存在微小的影响。然而，有个别嗜睡和头晕的报道。

据报道，服用原研孟鲁司特钠片的成人、青少年和儿童患者可出现神经精神事件。服用原研孟鲁司特钠片的上市后报告包括兴奋、攻击行为或敌意、焦虑、抑郁症、定向力障碍、注意力障碍、梦境异常、幻觉、失眠、易怒、记忆缺陷、不安、梦游症、自杀念头和行为（包括自杀）、抽搐和震颤。有关原研孟鲁司特钠片的一些上市后报告的临床细节似乎与药物引起的效应一致。

服用原研孟鲁司特钠片的患者有精神神经事件的报道（见不良反应）。由于其他因素也可能导致这些事件，因此不能确认是否与原研孟鲁司特钠片相关。医生应与患者和/或护理人员探讨这些不良事件。患者和/或护理人员应被告知，如果发生这些情况，应通知医生。

已知对阿司匹林敏感的患者在服用本品时应继续避免使用阿司匹林或非甾体抗炎药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

无妊娠妇女研究资料，除非明确需要服药，孕妇应避免服用本品。

全球上市后经验显示，妊娠期间使用原研孟鲁司特钠片后有罕见的新生儿先天性肢体缺陷的报道。这些妇女中绝大部分在怀孕期间还使用了其他哮喘治疗药物。本品的使用与这些事件的因果关系尚未建立。

尚不明确本品是否能从乳汁分泌。由于许多药物均可从乳汁分泌，哺乳期妇女应慎用本品。

【儿童用药】

已在6个月至14岁儿童中进行了安全性和有效性研究。2岁至14岁儿童患者用药可参见孟鲁司特钠咀嚼片的【用法用量】。6个月以下儿童患者的安全性和有效性尚未研究。

研究表明本品不会影响儿童的生长速率。

【老年用药】

临床研究中，本品的有效性和安全性无年龄差异。

【药物相互作用】

本品可与其它一些常规用于哮喘的预防和长期治疗及治疗过敏性鼻炎的药物合用。在药物相互作用研究中，推荐剂量的本品不对下列药物产生有临床意义的药代动力学影响：茶碱、泼尼松、泼尼松龙、口服避孕药（乙炔雌二醇/炔诺酮35/1）、特非那定、地高辛和华法林。

甲状腺激素、镇静类安眠药、非甾体类抗炎药、苯二氮卓类药物和减充血剂：虽然没有进行额外的特定的相互作用研究，但原研孟鲁司特钠片与临床研究中广泛使用的常见处方药物联用，没有临床不良相互作用的证据。这些药物包括甲状腺激素、镇静类安眠药、非甾体类抗炎药、苯二氮卓类药物和减充血剂。

在合并使用苯巴比妥的患者中，孟鲁司特的血浆浓度–时间曲线下面积（AUC）减少大约40%。由于孟鲁司特通过CYP 3A4、2C8和2C9代谢，因此孟鲁司特应谨慎与CYP、3A4、2C8和2C9诱导剂（如苯妥英钠、苯巴比妥、利福平）同时服用，特别是儿童。但是不推荐调整本品的使用剂量。体外试验表明孟鲁司特是CYP2C8的抑制剂。然而，一项关于孟鲁司特和罗格列酮（一种主要通过CYP2C8代谢的典型探测底物）药物相互作用的临床研究数据表明孟鲁司特在体内对CYP2C8没有抑制作用。因此认为孟鲁司特不会对通过这种酶代谢的药物（例如：紫杉醇、罗格列酮、瑞格列奈）产生影响。

体外研究表明，孟鲁司特是CYP2C8、2C9和3A4的底物。一项涉及孟鲁司特和吉非贝齐（CYP2C8和2C8的抑制剂）药物间相互作用的临床研究证明，吉非贝齐能使孟鲁司特的全身暴露水平增加4.4倍，CYP3A4的强效抑制剂——伊曲康唑，与吉非贝齐和孟鲁司特同时给药后不会进一步增加孟鲁司特的全身暴露水平。在临床安全性研究中，使用了大于在成人中批准的10mg剂量（例如连续22周给予成人患者200mg/天的剂量，以及连续大约1周给予患者量高为900mg/天的剂量），没有观察到有临床意义的不良事件，基于这样的数据，吉非贝齐对孟鲁司特全身暴露水平的影响被认为是不具有临床意义的。因此，与吉非贝齐同时给药，无需调整孟鲁司特的剂量。根据体外数据，孟鲁司特与其他已知的CYP2C8抑制剂（例如甲氧苄啶）之间预计不会发生有临床意义的药物相互作用。此外，仅孟鲁司特与伊曲康唑同时给药不会显著增加前者的全身暴露水平。

【药物过量】

尚无关于临床治疗中本品过量的专门资料。在治疗慢性哮喘的研究中，成年患者使用的剂量高达每日200mg，连续用药22周及短期研究中使用的剂量高达每日900mg，连续用药约1周，均未出现有临床意义的不良事件。如果过量服药，采取常规支持措施是合理的；例如，从胃肠道清除未吸收的物质，实施临床监测，并且如果需要，进行支持性治疗。

已有上市后急性药物过量的报道和使用原研孟鲁司特钠片的临床研究。其中包括成人和儿童使用高达1000mg剂量的报道。临床和实验室发现均一致显示了其在成人和儿童患者的安全性。在大部分药物过量的报告中，没有不良事件。最常发生的不良事件与安全性特征一致，包括腹痛、嗜睡、口渴、头痛、呕吐和精神运动过度。

尚不清楚本品是否能经腹膜或血液透析清除。

【药理毒理】

药理学

半胱氨酰白三烯（LTC4，LTD4，LTE4）是强效的炎症介质，由包括肥大细胞和嗜酸性粒细胞在内的多种细胞释放。这些重要的哮喘前介质与半胱氨酰白三烯（CysLT）受体结合。I型半胱氨酰白三烯（CysLT1）受体分布于人体的气道（包括气道平滑肌细胞和气道巨噬细胞）和其他的前炎症细胞（包括嗜酸性粒细胞和某些骨髓干细胞）。CysLTs与哮喘和过敏性鼻炎的病理生理过程相关。在哮喘中，白三烯介导的效应包括一系列的气道反应，如支气管收缩、粘液分泌、血管通透性增加及嗜酸性粒细胞聚集。在过敏性鼻炎中，过敏原暴露后的速发相和迟发相反应中，鼻粘膜均会释放与过敏性鼻炎症状相关的CysLTs。鼻内CysLTs激发会增加鼻部气道阻力和鼻阻塞的症状。

本品是一种能显著改善哮喘炎症指标的强效口服制剂。生物化学和药理学的生物测定显示，孟鲁司特对CysLT1受体有高度的亲和性和选择性（与其它有药理学重要意义的气道受体如类前列腺素、胆碱能和β–肾上腺能受体相比)。孟鲁司特能有效地抑制LTC4、LTD4和LTE4与CysLT1受体结合所产生的生理效应而无任何受体激动活性。目前的研究认为孟鲁司特并不拮抗CysLT2受体。

毒理学

急性毒性

在小鼠和大鼠中，当单次口服孟鲁司特钠的剂量高达5000mg/kg（小鼠和大鼠的剂量分别为15,000mg/m²和29,500mg/m²）时，未出现死亡。此剂量为最大测试剂量（口服LD50>5000mg/kg），相当于成人每日推荐剂量的25,000倍*。

长期毒性

在猴子和大鼠中的试验长达53周，而在幼猴和小鼠中则长达14周。试验结果显示孟鲁司特钠有良好的耐受性，并且使用的剂量有很大的安全范围。当给任何试验动物使用至少是人类推荐剂量125倍的孟鲁司特钠时，未发现对毒理学指标有任何影响*。在成人和儿童患者中都未发现不能使用治疗剂量孟鲁司特钠的情况。

致癌性

在大鼠口服剂量高达200mg/kg/天、用药106周的研究和小鼠口服剂量高达100mg/kg/天、用药92周的研究中，都未发现孟鲁司特钠有致癌性。这些剂量相当于成人推荐剂量的1000倍和500倍*。

致突变性

未发现孟鲁司特钠有基因毒性和致突变作用。在体外微生物突变试验和V–79哺乳动物细胞突变试验中，无论有无代谢活性，孟鲁司特钠均为阴性反应。在体外进行的大鼠肝细胞碱洗脱试验和中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验中，无论有无微粒体酶活性系统，均无基因毒性作用。同样，当雄性或雌性小鼠口服高达1200mg/kg（3600mg/m²）（成人每天推荐剂量的6000倍*）的孟鲁司特钠后，未发现有诱导骨髓细胞染色体异常的作用。

生殖毒性

在雄性大鼠口服孟鲁司特钠的剂量高达800mg/kg/天和雌性大鼠口服剂量高达100mg/kg/天的研究中，未发现对生育和生殖能力有影响。这些剂量分别高于成人推荐剂量的4000倍和500倍*。

在对发育的毒性研究中，当给大鼠使用剂量高达400mg/kg/天和给兔使用剂量高达100mg/kg/天的孟鲁司特钠时，未发现与治疗相关的不良作用。在大鼠和兔中确实存在其胎儿接触到孟鲁司特钠的情况，并在哺乳大鼠的乳汁中明显检测到孟鲁司特钠。

【药代动力学】

吸收

孟鲁司特口服吸收迅速而完全。成人空腹服用10mg薄膜衣片后，血浆药物浓度于3小时(T_{max})达到峰值浓度(C_{max})。平均口服生物利用度为64%。普通饮食对口服生物利用度和C_{max}无影响。临床研究显示进食后任何时间服用10mg薄膜衣片的孟鲁司特钠均是安全且有效的。

分布

99%以上的孟鲁司特钠与血浆蛋白结合。孟鲁司特的稳态分布容积平均为8～11升。同位素标记的孟鲁司特在大鼠中的研究显示，只有极少量的孟鲁司特通过血脑屏障。而且，在用药后24小时，所有其它组织中的放射标记物量也极少。

代谢

孟鲁司特几乎被完全代谢。在使用治疗剂量的研究中，成人和儿童稳态情况下，血浆中未测出孟鲁司特的代谢物。

在体外使用人肝微粒体进行的研究显示，细胞色素P450 3A4和2C9与孟鲁司特的代谢有关。根据体外人肝微粒体的进一步研究结果，孟鲁司特治疗剂量的血浆浓度不抑制细胞色素P450 3A4、2C9、1A2、2A6、2C19或2D6。

排泄

在健康成人中孟鲁司特的平均血浆清除率为45mL/分。口服同位素标记的孟鲁司特后，在随后5天采集的大便中检测出86%的放射活性，尿中测出的量<0.2%。结合孟鲁司特口服生物利用度考虑，孟鲁司特及其代谢物几乎全部经由胆汁排泄。

在健康青年中进行的许多研究显示孟鲁司特平均血浆半衰期为2.7～5.5小时。在口服剂量高至50mg的范围内，孟鲁司特的药代动力学近似线性关系。未发现清晨和夜间服用孟鲁司特的药代动力学有差异。每天一次服用10mg孟鲁司特，血浆中只有极少量的原药积聚（～14%）。

---

* 按成人体重50kg计

特殊患者

对老年人、肾功能不全的患者或轻至中度肝功能不全的患者无需调整剂量。尚无严重肝功能不全（Child–Pugh评分>9分）的患者使用孟鲁司特的临床资料。

【贮藏】

避光，25℃以下密封保存。

【包装】

双铝包装，5片/盒、10片/盒。瓶装，30片/瓶。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH05292020

【批准文号】

国药准字H20183239

【药品上市许可持有人】

公司名称：上海安必生制药技术有限公司
地　　址：上海市徐汇区曲靖路18号
邮政编码：200232
联系电话：4000075658　　传真号码：021–54973497
网　　址：www.anbison.com

【生产企业1】

公司名称：杭州民生滨江制药有限公司
地　　址：浙江省杭州市滨江区滨安路658号2幢　　邮政编码：310051
联系电话：0571–89976059　　传真号码：0571–89976050
网　　址：www.msbinjiangpharma.com

【生产企业2】

公司名称：青岛百洋制药有限公司
地　　址：山东省青岛市即墨区太吉路88号　　邮政编码：266200
联系电话：0532–85563809　　传真号码：0532–85563800
网　　址：www.bahealpharma.com

【生产企业3】

公司名称：江苏安必生制药有限公司
地　　址：泰州市医药高新技术产业开发区医药
高新技术产业园第五期标准厂房G110 栋　邮政编码：225300
联系电话：0523–86860606
网　　址：www.anbison.com