

核准日期：2006 年 11 月 13 日  
修改日期：2007 年 4 月 20 日  
修改日期：2007 年 5 月 26 日  
修改日期：2008 年 3 月 31 日  
修改日期：2008 年 7 月 28 日  
修改日期：2008 年 11 月 14 日  
修改日期：2009 年 12 月 21 日  
修改日期：2010 年 09 月 11 日  
修改日期：2010 年 12 月 10 日  
修改日期：2011 年 12 月 23 日  
修改日期：2011 年 12 月 27 日  
修改日期：2012 年 08 月 28 日  
修改日期：2013 年 03 月 15 日  
修改日期：2013 年 10 月 25 日

## 孟鲁司特钠颗粒使用说明书

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：孟鲁司特钠颗粒

商品名称：顺尔宁<sup>®</sup> (Singulair<sup>®</sup>)

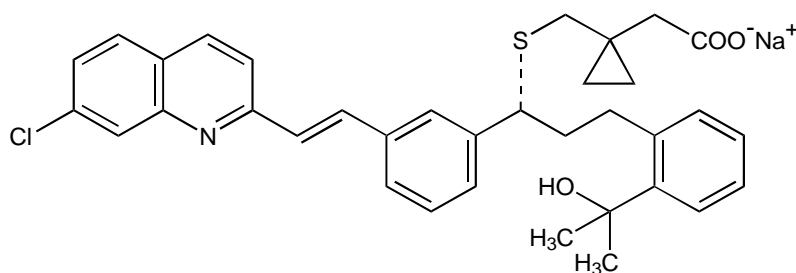
英文名称：Montelukast Sodium Oral Granules

汉语拼音：Menglusitena Keli

### [成份]

本品主要成份为孟鲁司特钠, 其化学名称为：[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<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClNNaO<sub>3</sub>S

分子量: 608.18

**[性状]**

本品为白色、粗糙的颗粒。

**[适应症]**

本品适用于 1 岁以上儿童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（2 岁至 5 岁儿童的季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎）。

**[规格]**

0.5g:4mg(以孟鲁司特计)。

**[用法用量]**

每日一次。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间服药。

同时患有哮喘和过敏性鼻炎的病人应每晚用药一次。

1 岁至 2 岁儿童哮喘患者每天一次，每次一袋。

2 岁至 5 岁儿童哮喘患者和/或 2 岁至 5 岁过敏性鼻炎患者

应每天服用 4mg 口服颗粒一袋。

口服颗粒的服用

本品可直接服用，与一勺室温或冷的软性食物（如苹果酱）混合服用，或溶解于一茶匙室温或冷的婴儿配方奶粉或母乳服用。在服用时才能打开包装袋。打开包装袋以后应立即服用全部的剂量（15 分钟内）。与食物、婴儿配方奶粉或母乳混合后的本品不能再贮存至下次继续服用。本品不应溶解于除婴儿配方奶粉或母乳外的其它液体中服用。但是服药后可以饮水。

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。

对肾功能不全患者、轻至中度肝损害的患者及不同性别的患者无需调整剂量。

本品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。

减少合并用药物的剂量:

### 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，一旦有临床治疗反应（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或遵医嘱。

### **[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。

### 2 至 5 岁儿童哮喘患者

已在 573 名 2 至 5 岁儿童患者中评价了本品的安全性。在一项安慰剂对照为期 12 周的临床研究中，本品治疗组中与药物相关，发生率>1%且比安慰剂组高的唯一不良事件是口渴。口渴发生率在两组间无显著差异。

累积已有 426 名 2 至 5 岁儿童患者使用本品治疗至少 3 个月，230 名患者治疗 6 个月或更长时间，63 名患者治疗 12 个月或更长时间。随着本品治疗时间的延长，不良事件发生的情况无变化。

### 6 个月至 2 岁儿童哮喘患者

已在大约 175 名 6 个月至 2 岁儿童患者中评价了本品的安全性。在一项安慰剂对照为期 6 周的临床研究中，本品治疗组中与药物相关，发生率>1%且比安慰剂组高的不良事件是腹泻、运动机能亢进、哮喘、湿疹样皮炎和皮疹。但这些不良反应的发生率在两组间无显著差异。

### 2 至 14 岁季节性过敏性鼻炎儿童患者

在一项为期 2 周的安慰剂对照临床研究中，已在 280 名 2 至 14 岁季节性过敏性鼻炎儿童患者中评价了本品的安全性。每天晚间服用本品一次耐受性良好，不良反应发生率与服用安慰剂组类似。在这项研究中，本品治疗组的不良反应发生率低于 1%，且未发现与药物相关，发生率高于安慰剂组的不良反应。

### 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 例服用本品的患者和 7780 例服用安慰剂的患者中，一例有自杀意念的患者服用了本品。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 例服用本品的患者和 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。

### 上市后的经验

本品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。

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）。

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、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、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。

其他紊乱和给药部位情况：衰弱/疲劳，水肿，发热。

### **[禁忌]**

对本品中的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。

服用本品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本品相关。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。

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，但建议对服用顺尔宁的患者加以注意并作适当的临床监控。

### [孕妇及哺乳期妇女用药]

不适用。

### [儿童用药]

已在 6 个月至 14 岁的儿童中进行了本品的有效性和安全性研究（见用法用量）。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]

不适用。

### [药物相互作用]

本品可与其它一些常规用于哮喘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。

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%。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 CYP 2C8、2C9 和 3A4 的底物。一项涉及孟鲁司特和吉非贝齐（CYP 2C8 和 2C9 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。CYP 3A4 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 10 mg 剂量（例如连续 22 周给予成人患者 200 mg/天的剂量，以及连续大约 1 周给予患者最高为 900 mg/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 CYP 2C8 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。

已有上市后急性药物过量的报道和使用本品的临床研究。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（LTC<sub>4</sub>， LTD<sub>4</sub>， LTE<sub>4</sub>）是炎症介质，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（CysLT<sub>1</sub>）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。

本品能改善哮喘炎症的指标。本品对 CysLT<sub>1</sub> 受体有高度的亲和性和选择性，能有效地抑制 LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 和 LTE<sub>4</sub> 与 CysLT<sub>1</sub> 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 CysLT<sub>2</sub> 受体。

### 2-5 岁儿童

在一项为期 12 个月、在 2 至 5 岁的轻度间歇性哮喘和有病毒感染诱发加重的儿童中进行的安慰剂对照研究（简称 PREVIA，孟鲁司特预防病毒引起的哮喘的研究）中，与安慰剂相比，每日一次服用孟鲁司特 4mg 可显著减少哮喘加重的发作频率。

## **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/m<sup>2</sup> 和 29,500mg/m<sup>2</sup>）时，未出现死亡。此剂量为最大测试剂量（口服 LD<sub>50</sub>>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。当给试验中的任何动物使用至少是对人推荐剂量 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/m<sup>2</sup>）（成人每天推荐剂量的 6000 倍\*）的孟鲁司特钠后，未发现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\*。

### 发育毒性

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，未出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。

在成人空腹时进行的试验表明 4mg 口服颗粒与 4mg 咀嚼片生物等效。按 AUC 计算，同时服用苹果酱或标准饮食对孟鲁司特的药代动力学没有临床显著意义的影响（同或不同服苹果酱的 AUC 分别为 1225.7 和 1223.1ng•hr/ml,同或不同服标准餐的 AUC 分别为 1191.8 和 1148.5 ng•hr/ml）。

### 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



---

\* 按成人体重 50kg 计

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%）。

#### 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]**

密封、避光、室温（15-30℃）保存。

#### **[包装]**

铝塑复合袋包装，5 袋/盒，7 袋/盒，14 袋/盒。

#### **[有效期]**

24 个月。

#### **[执行标准]**

进口药品注册标准 JX20090135

#### **[进口药品注册证号]**

H20110596, H20110597

#### **[生产企业]**

公司名称：Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd

地址：54-68 Ferndell Street SOUTH GRANVILLE NSW 2142, Australia.

生产厂名称：Merck Sharp & Dohme Corp.

地址：770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, U.S.A.

包装厂名称：Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

地址：54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142, Australia.

联系电话：021-22118888

传真号码：021-22118500