

樂息喘 咀嚼錠 5 毫克
膜衣錠 10 毫克
Monkast Chewable Tablets 5 mg
Monkast F. C. Tablets 10 mg



【成分】

Monkast Chewable Tablets 5 mg 每錠含有 Montelukast Sodium.....5.2 mg (equivalent to Montelukast.....5.0 mg)

Monkast F. C. Tablets 10mg 每錠含有 Montelukast Sodium.....10.4 mg (equivalent to Montelukast.....10.0 mg)

【治療類別】

Montelukast 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 leukotrieneCysLT₁ 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 過敏的氣喘病人，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】

本藥須由醫師處方使用。

Montelukast 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。

Monkast Chewable Tablets 5 mg

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 1 粒 5 mg 咀嚼錠。

Monkast F. C. Tablets 10mg

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 1 粒 10 mg 膜衣錠。

一般建議事項

Montelukast 控制氣喘之效果，可於使用後一日內發生。Montelukast 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 Montelukast。

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，均無需調整劑量。

Montelukast 治療與其他氣喘療法的治療

可將 Montelukast 加入病人既有之用藥中

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 Montelukast 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 Montelukast 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

可將 Montelukast 可增加接受吸入性皮質類固醇治療病人之臨床效益。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 Montelukast 不可驟然取代吸入性皮質類固醇治療。

【臨床研究】（依文獻記載）

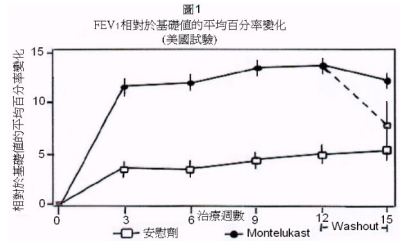
一般

目前並無任何臨床試驗曾針對氣喘病人評估晨間投藥與夜間投藥的相對療效。不論是晨間投藥或夜間投藥，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每日一次高達 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。Montelukast 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 位病人 (795 位使用 Montelukast 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。受試者都是輕度至中度、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 Montelukast 的病人在治療 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



針對美國試驗與跨國試驗進行綜合分析之後，Montelukast 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
Montelukast 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	Montelukast		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
β-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，Montelukast 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 晚的病人，Montelukast 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，Montelukast 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
Montelukast 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)

	Montelukast	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、β-agonist 用量增加、日間或夜間症狀增加、或氣喘發作。

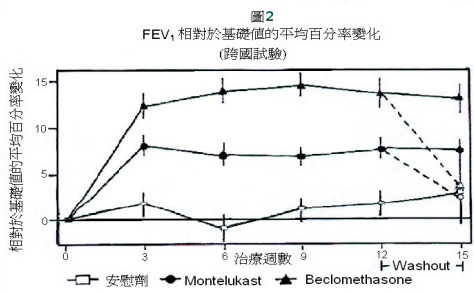
*** 氣喘控制天數的定義為整日未出現下列任何現象的天數：

夜間驚醒、吸入 β-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美國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 (吸入 2 次 100 mcg ex-valve)。在 12 週治療期間，Montelukast 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；Montelukast 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 Montelukast 或 Beclomethasone 治療的病人中，FEV₁ 相對於基礎值的百分率變化達到特定數值的病人比例如圖 3 所示。



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，Montelukast 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測量，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 Montelukast 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

Montelukast 對 6 至 14 歲兒童病人的療效已在 一項針對 336 位正以「視需要」使用吸入性 β-agonist 之方式治療的病人 (201 位使用 Montelukast 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。病人的平均基礎預測 FEV₁ 百分率為 72%(近似範圍：45 至 90%)，且吸入性 β-agonist 的平均每日需求量为吸入 3.4 次 Albuterol。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 5mg Montelukast 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 Montelukast 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 Montelukast 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 Montelukast 咀嚼錠，明顯降低發生氣喘惡化的天數比例 (在 Montelukast 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方面 (父母對病人之氣喘病情的評估，評分的定義請參見表 2)，Montelukast 組顯著優於安慰劑組 (Montelukast 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的改變。

2 至 5 歲的兒童病人

在一項針對 689 位病人 (其中 461 位使用 Montelukast 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 Montelukast 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 Montelukast 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，以及較大病人的藥物動力學與療效數據外插分析結果，可支持 Montelukast 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，Montelukast 增加吸入性皮質類固醇之臨床效果的能力，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 FEV₁ 約為預測值之 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基礎需求量包括 Beclomethasone dipropionate (平均劑量為 1203 mcg/day)、Triamcinolone acetoniode (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。研究前的吸入性皮質類固醇需求量为在 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，Montelukast 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停用的程度，且一直維持停用狀態到研究結果 (p=NS)。目前並不確知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，和繼續單獨使用 Beclomethasone 的病人或停用 Beclomethasone 並改用 Montelukast 或安慰劑治療的病人相比，在 Beclomethasone 的療程中加入 Montelukast 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 Beclomethasone 的藥物治療組病人，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 Montelukast 或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，Montelukast 可使氣喘控制效果的各项評估參數都獲得明顯的改善。Montelukast 針對 Aspirin 過敏病人的療效程度和在接受研究之一般氣喘病人中所見者大致相同。目前尚未評估過 Montelukast 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)

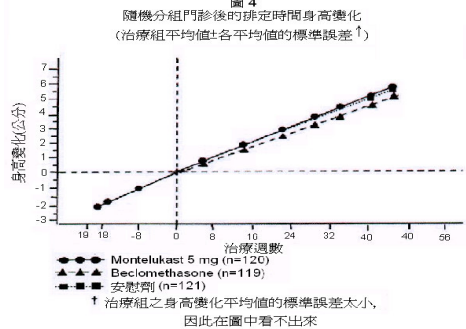
一項針對 110 位 15 歲 (含) 以上、平均基礎預測 FEV₁ 百分率為 83%、且經證實有運動誘發性氣喘惡化現象之成人與青少年氣喘病人所進行的 12 週、隨機、雙盲、平行試驗組研究顯示，使用 Montelukast 治療 (每日一次於夜間服用 10 mg) 可使 FEV₁ 百分率的平均最大下降幅度以及 FEV₁ 恢復至運動前之 5% 以內所需的平均時間達到統計學上明顯減少的效果。研究人員係於投藥間隔終了時 (即投予前一劑的 20 至 24 小時之後) 進行運動測試。此效果持續整個為期 12 週的治療期間，這表示耐受性並未發生。不過，在 52% 的受試病人中，Montelukast 並無法預防 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 Montelukast 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，其治療效果和在成人研究中所見者大致相同。

Montelukast 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病人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 8 歲的輕度氣喘病人評估 Montelukast 對生長速率的影響。治療組包括每日一次 Montelukast 5 mg 治療組、安慰劑組、以及每日以空腔輔助器投予 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斜率。主要的比較目標為 Montelukast 組與安慰劑組之生長速率間的差異。Montelukast 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(5.46，5.88)、5.64(5.42，5.86) 及 4.86(4.64，5.08)。Montelukast 組減去安慰劑組、Beclomethasone 組減去安慰劑組、以及 Montelukast 組去減 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 表示。



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 Montelukast 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 位病人，其中有 1799 位使用 Montelukast 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 項試驗的隨機治療組為 2 週，另一項則為 4 週。主要的結果變數是由病人在 0-3 分的分類量表上進行評估所獲得

