

核准日期: 2020年02月25日
修改日期: 2021年03月30日
修改日期: 2021年12月21日
修改日期: 2023年06月07日

吸入用布地奈德混悬液说明书

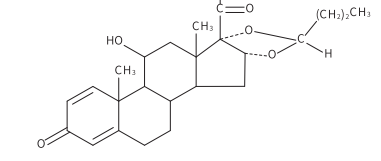
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 吸入用布地奈德混悬液
英文名称: Budesonide Suspension for Inhalation
汉语拼音: Xiruyong Budinaide Hunxuanye

【成份】

本品主要活性成份: 布地奈德
化学名称: 16α,17a-22R,3-丙基亚甲基二氧一孕甾-1,4-二烯-11β,21-二羟基-3,20-二酮
化学结构式:



分子式: C₂₇H₄₀O₆
分子量: 430.5
辅料: 依地酸二钠、氯化钠、聚山梨酯80、枸橼酸、注射用水

【性状】

本品为细微颗粒的混悬液, 静置后有细微颗粒沉淀, 振摇后成白色或类白色混悬液。

【适应症】

治疗支气管哮喘。
可替代或减少口服类固醇治疗。
建议在其它方式给予类固醇治疗不适合时应用吸入用布地奈德混悬液。

【规格】

2ml:1mg

【用法用量】

使用方法详见 “如何使用本品”
吸入用布地奈德混悬液
如果发生哮喘恶化, 布地奈德每天用药次数和(或)总量需要增加。

吸入用布地奈德混悬液应经合适的雾化器给药。根据不同的雾化器, 病人实际吸入的剂量为标示量的40~60%。雾化时间和输出药量取决于流速、雾化器容积和药液容量。对大多数雾化器, 适当的药液容量为2~4mL。

吸入用布地奈德混悬液在贮存中会发生一些沉积。如果在振荡后, 不能形成完全稳定的悬浮, 则应丢弃。

起始剂量、严重哮喘期或减少口服糖皮质激素时的剂量:

成人: 一次1~2mg, 一天二次。

儿童: 一次0.5~1mg, 一天二次。

维持剂量

维持剂量应个体化, 应是使病人保持无症状的最低剂量。建议剂量:

成人: 一次0.5~1mg, 一天二次。

儿童: 一次0.25~0.5mg, 一天二次。

对患者的指导

1. 必须告知病人布地奈德是一种预防治疗药物, 必须常规使用, 作为缓解急性哮喘发作时不应单独应用。
2. 考虑到个别需要, 指导病人根据个人情况正确使用吸入用布地奈德混悬液。每一包装应附有一完整说明书。
3. 对于同时采用吸入支气管扩张剂的病人, 建议应在使用布地奈德前先使用支气管扩张剂以便加入吸入支气管树的吸入用布地奈德药量。在使用两种吸入剂之间应间隔几分钟。

【临床管理】

1. 非口服皮质类固醇依赖的病人

用推荐剂量的布地奈德治疗, 一般在10天内产生治疗作用。

对于气管内有过多黏液分泌物的病人, 应在使用布地奈德的同时给予短期(约2周)口服皮质类固醇的治疗, 开始用高剂量, 逐渐降低, 至少应持续治疗一个月, 才可确定所给剂量的布地奈德所能达到的最大效应。

2. 口服皮质类固醇依赖的病人

依赖口服皮质类固醇的病人转为使用吸入用布地奈德混悬液时, 必须特别小心, 因为长期口服皮质类固醇治疗所导致下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能紊乱的恢复很慢。

应在病人的哮喘处于相对稳定的状态时开始布地奈德治疗。

必须将高剂量的布地奈德和有原剂量的口服类固醇联合使用约2周, 然后逐渐减少口服类固醇剂量(如: 每4天减少1mg泼尼松龙或相当剂量的其它口服类固醇, 但减少剂量的速率应视临床反应而个体化), 尽可能达到最低剂量。病人在继续口服类固醇时, 布地奈德的量不应改变。

在许多情况下, 用吸入的布地奈德完全取代口服皮质类固醇是可能的。部分病人需维持低剂量的口服类固醇。某些病人在撤除口服皮质类固醇时可能感到不适, 因为皮质类固醇的全身作用降低, 医生需要支持病人, 强调用布地奈德治疗的原因。

机体重新获得产生足量天然皮质类固醇的时间可能很长, 可长达12个月。改用布地奈德的病人应带警示卡, 指出他们在紧急状态下, 例如: 严重感染、创伤或外科手术时, 可能需要额外补充全身皮质类固醇。在这种情况下, 可能需要额外口服皮质类固醇。

从口服治疗过渡到使用吸入用布地奈德混悬液, 会出现全身类固醇作用下降的表现。早期的过敏症状可能会出现(例如: 鼻炎、湿疹和结膜炎)。病人可能会感到疲倦、头痛、肌肉和关节疼痛或偶有恶心和呕吐。在这些情况下, 需采取进一步的医疗措施。

【配伍】

吸入用布地奈德混悬液可与9mg/ml (0.9%)的氯化钠溶液和/或含特布林、沙丁胺醇、乙酰半胱氨酸或异丙托溴铵的雾化液混合。应在混合后30分钟内使用。

【不良反应】

在使用吸入用布地奈德混悬液治疗的儿童患者中曾报告过下列不良反应。

常见的不良反应发生率高于三项在美国进行的双盲、安慰剂对照临床研究, 共计945名年龄在12个月到8岁患者(其中12个月至2岁患者98名, 2至4岁患者225名, 4至8岁患者622名)接受吸入用布地奈德混悬液(每日0.25到1mg, 每周12周)或安慰剂的治疗。吸入用布地奈德混悬液组不良事件的发生率和性质与安慰剂组相当。下表显示了不考虑既往接受过支气管扩张剂和/或吸入性糖皮质激素治疗的影响, 在美国进行的研究中不良事件的发生率, 样本中含有605例男性患者和340例女性患者。

在至少一个药物治疗组中发生率≥3%且使用吸入用布地奈德混悬液组的发生率高于安慰剂组的不良事件有:

不良事件	安慰剂 (n=227) %	吸入用布地奈德混悬液 日剂量		
		0.25mg (n=178) %	0.5mg (n=223) %	1mg (n=317) %
呼吸系统疾病				
呼吸道感染	36	34	35	38
鼻炎	9	7	11	12
咳嗽	5	5	9	8
防御机制受损				
中耳炎	11	12	11	9
病毒性感染	3	4	5	3
念珠菌病	2	4	3	4
消化系统疾病				
胃肠炎	4	5	5	5
呕吐	3	2	4	4
腹泻	2	4	4	2
腹痛	2	3	2	3
听力及前庭系统紊乱				
耳感染	4	2	4	5
血小板、出血和凝血紊乱				
鼻出血	1	2	4	3
各种视觉障碍				
结膜炎	2	<1	4	2
皮肤及其附件疾病				
皮疹	3	<1	4	2

下列信息中包含了发生率在1到≤3%之间的所有不良事件, 在不考虑与药物治疗的相关性的安慰剂组中, 至少有一个吸入用布地奈德混悬液治疗组发生率超过安慰剂组的不良事件。

血液及淋巴系统疾病: 颈淋巴结病

耳及迷路疾病: 耳痛

全身性疾病及给药部位反应: 疲劳、流感样疾病

免疫系统疾病: 过敏反应

感染及侵袭: 眼部感染、单纯疱疹、外耳感染、感染

各类损伤、中毒及手术并发症: 骨折

代谢及营养类疾病: 厌食症

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病: 肌痛

各类神经系统疾病: 运动机能减退

精神类: 情绪不稳

呼吸皮肤、胸及纵隔疾病: 胸痛、发音困难、喘鸣

皮肤及皮肤附属器疾病: 接触性皮炎、湿疹、脓疱疹、瘙痒、紫癜

在三项开放研究中, 447名接受吸入用布地奈德混悬液治疗

(平均每日总剂量0.5-1mg)和223名接受安慰剂治疗的哮喘儿童, 经过1年的随访, 不良事件的发生率接近。

【上市后经验】

吸入用布地奈德混悬液上市后报告了以下不良反应。鉴于这些反应是由规模不定的使用者自发报告, 因此可能无法准确的评估这些不良反应发生率或者判定药物暴露与不良事件的结果关系。吸入用布地奈德混悬液临床研究中也可能观察到以下的不良

反应:

内分泌系统疾病: 肾上腺皮质功能减退和肾上腺皮质功能亢进症状 (参见【注意事项】)

眼器官疾病: 白内障、青光眼、眼压升高 (参见【注意事项】)

全身性疾病及给药部位各种反应: 发热、疼痛

免疫系统疾病: 速发型和迟发型超敏反应, 包括速发型过敏反应、血管神经性水肿、支气管痉挛、皮疹、接触性皮炎和荨麻疹 (参见【注意事项】)

感染及侵袭: 鼻窦炎、咽炎、支气管炎

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病: 股骨头缺血性坏死、骨质疏松、生长抑制

各类神经系统疾病: 头痛

精神类: 精神症状, 包括精神错乱、抑郁症、攻击性反应、易怒、紧张、烦躁不安和焦虑

呼吸系统、胸及纵隔疾病: 咳嗽、发音困难和喉咙刺激

皮肤及皮肤附属器疾病: 皮肤挫伤、面部皮肤过敏

在使用吸入性皮质类固醇治疗中报告了生长抑制的病例, 包括吸入用布地奈德混悬液的上市后报告 (参见【注意事项】和【儿童用药】)

在个别病例中, 吸入糖皮质激素时可能出现全身使用糖皮质激素时的体征或症状, 包括肾上腺功能低下和生长速度减慢, 这可取于长期用药、暴露时间、同时或既往糖皮质激素暴露和个体敏感性。

布地奈德的耐受性良好。大多数不良反应都很轻, 且为局部性。布地奈德引起的全身作用和口服并发症与剂量有关。

【禁忌】

对布地奈德或其他任何成分过敏者。

【注意事项】

一般事项

运动员慎用。

局部应用

在临床研究中, 一些患者出现了口腔和咽部的局部白色念珠菌感染。吸入用布地奈德混悬液治疗组与安慰剂对照组的发生率类似。如果出现此类感染, 可能需要使用相应的抗菌菌治疗和/或中断吸入用布地奈德混悬液的治疗。患者应在吸入布地奈德混悬液后漱口。

疾病恶化和急性哮喘发作

布地奈德不是支气管扩张剂, 因而不应用于快速缓解急性支气管痉挛或者其它哮喘急性发作。

在吸入用布地奈德混悬液治疗期间, 如果哮喘患者对常用剂量的支气管扩张剂无响应时, 应立即与医生联系。在发作期间, 患者可能需要口服皮质类固醇治疗。

速发型过敏反应等超敏反应

使用吸入用布地奈德混悬液报告了速发型过敏反应、皮疹、接触性皮炎、荨麻疹、血管神经性水肿和支气管痉挛等超敏反应。如果出现此类反应, 应立即停止使用吸入用布地奈德混悬液。

免疫抑制

使用免疫抑制药物的患者比健康个体更容易发生感染。例如, 对于使用皮质类固醇的易感儿童或成人, 水痘或麻疹的病程更为严重, 甚至致命。没有发生过这些疾病, 或未接种免疫的儿童或成人患者应避免此类感染。类固醇治疗的剂量、途径和持续时间如何影响播散性感染的风险尚不清楚。潜在疾病和/或

先前的类固醇治疗对患者感染风险的影响亦不清楚。如果暴露于水痘病毒感染, 可能需要予以水痘带状疱疹疫苗球蛋白 (VZIG) 或者静滴滴注免疫球蛋白 (IG) 预防。如果暴露于麻疹病毒感染, 可能需要予以肌肉注射免疫球蛋白 (IG) 进行预防。(有关VZIG和IG的处方信息的详细请参见药品说明书)。如果患者出现了水痘, 应考虑使用抗病毒药物治疗。

尚未研究使用吸入性皮质类固醇患者的水痘或麻疹感染的临床病程。然而, 一项临床研究考察了12个月至8岁儿童哮喘患者在接受吸入用布地奈德混悬液治疗后的免疫应答情况。在了一项开放标记, 非随机临床研究, 检测了243名年龄12个月到8岁的哮喘患者对水痘疫苗的免疫应答情况, 这些患者接受了每日0.25mg至1mg吸入用布地奈德混悬液 (n=151) 或非类固醇药物的哮喘治疗 (n=92) (即β2-受体激动剂、白三烯受体拮抗剂、尼多米克罗)。从对疫苗接种后应产生血清保护性抗体滴度>5.0 (gpELISA值) 的患者百分比来看, 吸入用布地奈德混悬液治疗组 (85%) 和非皮质类固醇药物组 (90%) 接近。接受吸入用布地奈德混悬液治疗的儿童患者中, 没有出现因接种疫苗而感染的病例。

呼吸道存在活动性或非活动性结核感染, 未加治疗的全身性真菌、细菌、病毒或寄生虫感染, 或者单纯疱疹的患者需谨慎吸入皮质类固醇。

【全身性皮质类固醇治疗患者转换】

对于由全身性皮质类固醇转换为吸入性皮质类固醇的患者, 需要特别谨慎, 因为哮喘患者从全身性皮质类固醇转换为全身作用更少的吸入性皮质类固醇治疗期间或者换药后, 出现过因肾上腺功能不全导致的死亡。撤回全身性皮质类固醇治疗后, 需要数月才能恢复下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 轴功能。

既往每周维持泼尼松龙20mg或以上剂量的患者可能最易受到影响, 特别是当他们的全身性皮质类固醇突然完全撤回时。

在HPA轴受到抑制期间, 当患者遭创伤、手术、感染 (特别是胃肠炎) 或其它与严重电解质损失有关的情况时, 可能出现肾上腺皮质功能不全的症状或体征。虽然吸入用布地奈德混悬液在上述情况下可以控制哮喘症状, 但在临床推荐剂量下, 无法供人体正生理量的类固醇应对紧急情况时的糖皮质激素需求。

应指导停用全身性皮质类固醇的患者在应激或重度哮喘发作期间, 立即恢复口服皮质类固醇 (大剂量) 并联系其医生以获得进一步指导。还应指导这些患者携带医疗警示卡, 说明他们在应激或重度哮喘发作期间可能需要补充全身性皮质类固醇。

对于由口服类固醇转换为吸入用布地奈德混悬液治疗的患者要缓慢撤药。最初, 吸入用布地奈德混悬液应与患者全身性皮质类固醇的常用维持剂量同时使用。大约一周后, 可以通过减少每日剂量或每日交替剂量开始逐渐停用全身性皮质类固醇。根据患者反应, 可在间隔一周或两周后进一步递减。通常, 减量不应超过泼尼松龙剂量或其等效物的25%。强烈建议缓慢撤药。

在口服类固醇撤药期间, 应密切观察患者的肺功能 (FEV1或AM PEF), β2-激动剂使用情况, 以及哮喘症状。此外, 还需观察与肾上腺皮质功能不全相关的症状, 如疲劳、倦怠、虚弱、恶心和呕吐以及低血压等。

患者从全身性皮质类固醇转换为吸入用布地奈德混悬液治疗, 可能发生之前受全身性皮质类固醇治疗抑制的过敏反应或其他免疫系统疾病, 例如鼻炎、结膜炎、嗜酸性粒细胞增多、湿疹和关节炎。

口服类固醇停药期间, 一些患者可能出现口服类固醇撤药相关的症状, 如关节和/或肌肉疼痛、倦怠及情绪低落, 即使他们的呼吸功能能够维持甚至出现了改善。

肾上腺皮质功能亢进和肾上腺抑制

吸入用布地奈德混悬液通常有助于控制哮喘症状, 对HPA功能的抑制作用小于治疗等效的口服泼尼松。由于存在对皮质醇生成影响的个体敏感性, 医生应在处方吸入用布地奈德混悬液时考虑此信息。由于吸入类固醇存在全身吸收的可能性, 应当对接受吸入用布地奈德混悬液治疗的患者出现的任何全身类固醇作用进行观察。

在术后或应激期间, 应特别注意观察患者肾上腺反应不足的现象。少数患者可能出现一些全身类固醇治疗的副作用, 如肾上腺功能亢进以及肾上腺抑制 (包括肾上腺危象), 特别是当布地奈德长期以高于推荐剂量给药时。如果出现此类反应, 应逐渐减少吸入用布地奈德混悬液的剂量, 此撤药方案符合当前的哮喘症状管理程序以及全身类固醇的减量标准。

骨密度降低

患者长期接受吸入性皮质类固醇, 观察到骨密度 (BMD) 降低。BMD的微小变化在长期随访上的临床意义尚不清楚。具有骨矿物质含量降低的主要风险因素, 如长期抑制或活动受限、骨质疏松症家族史、营养不良或长期使用可减少骨量的药物 (如抗惊药和皮质类固醇) 的患者应按确定的护理标准进行监测和预防。

对儿童的影响

儿童患者接受包括布地奈德在内的经口吸入皮质类固醇, 可能导致生长速度减慢。应对接受吸入用布地奈德混悬液的治疗患者的生长情况进行定期监测。为了使包括本品在内的吸入性类固醇的全身性影响最小, 应对每位接受治疗的患者确定至最低有效剂量 (参见【儿童用药】)。

青光眼和白内障

在长期给药吸入性皮质类固醇 (包括布地奈德) 后, 报告存在青光眼、眼压升高和白内障。因此, 对于视力改变或有眼压升高、青光眼和/或白内障的患者, 需要密切监测。

矛盾性支气管痉挛和上呼吸道症状

与其它吸入性支气管扩张剂同时使用, 服药后可能出现支气管痉挛, 并伴有哮喘的即时性加重。如果在吸入用布地奈德混悬液给药后出现了急性支气管痉挛, 必须立即使用一种速效吸入性支气管扩张剂进行治疗, 中断吸入用布地奈德混悬液治疗, 并且采取其它替代治疗方案。

嗜酸性粒细胞异常和Churg-Strauss综合征

在极少数情况下, 接受吸入皮质类固醇治疗的患者可能出现全身性嗜酸性粒细胞异常。一些患者具有与Churg-Strauss综合征一致的血管炎临床特征, Churg-Strauss综合征通常用全身性皮质类固醇治疗来治疗。这些事件通常 (并非总是) 与使用吸入性皮质类固醇后口服皮质类固醇的减少和/或撤药有关。医疗服务提供者应警惕患者的嗜酸性粒细胞增多、血管炎体征、肺部症状恶化、心脏并发症和/或神经病变。布地奈德与这些病症之间的相关性尚不确定。

肝功能

尚未对肝损伤患者进行使用吸入用布地奈德混悬液的正式药代动力学研究。然而, 由于布地奈德主要通过肝脏代谢清除, 所以肝功能损伤可能导致血浆中布地奈德蓄积。因此, 应对肝病患者进行密切监测。

【**孕妇及哺乳期妇女用药**】

妊娠期妇女用药

致畸效应：FDA将其划分为妊娠安全分级B

布地奈德与其它皮质类固醇药一样对家兔和大鼠存在致畸性和胚胎毒性。在一项研究中家兔接受受为人最大推荐每日吸入剂量的0.4倍，大鼠接受约为成人最大推荐每日吸入剂量的4倍皮下给药，导致胎仔数量减少，幼仔体重降低和骨骼发育异常。在另一项对大鼠进行的研究中，以约为成人最大推荐每日吸入剂量的2倍(基于µg/m³计算)吸入给药后，没有观察到药物的致畸作用和胚胎毒性。

与人类相比，啮齿类动物更容易受到类固醇的致畸作用影响。

在妊娠妇女的研究中，没有数据证明吸入性布地奈德在妊娠期间会增加胎儿畸形的风险。在一项大样本前瞻性群组流行病学调查中，考察了三项来至瑞典涵盖1995-1997年间约99%妊娠妇女的数据（即瑞典医学出生记录，先畸形登记，以及儿童心脏病学登记），结果显示在妊娠早期使用吸入性布地奈德并不会增加胎儿先天畸形的风险。对2014年母亲在妊娠早期（通常为末次月经日期后的10–12周，这一时期被认为是最容易出现重要器官畸形的阶段）使用过吸入性布地奈德治疗哮喘的孕妇进行了先天气畸形的研究，先天畸形的发生率与总人口中的发生率接近（分别为3.8%和3.5%），口腔面畸形的婴儿数量与正常人群中的预期发生率接近（分别为4%和3.3%）。

上述数据在另一项包含2534名母亲曾使用吸入性布地奈德的婴儿的研究中，婴儿畸形的发生率与同一时期所有新生儿先天畸形的发生率没有差异（3.6%）。

除在动物研究的发现之外，妊娠期间用药造成胎儿伤害的可能性极小。然而，人体研究并不能完全排除伤害的可能性，妊娠期间仅在确有必要时才能使用吸入用布地奈德。

非致畸效应：

母亲在妊娠期间接受类固醇治疗后，新生儿可能出现肾上腺功能减退。应对这类婴儿进行密切监视。

在动物研究中发现布地奈德可透过胎盘屏障。

和其他类固醇类似，布地奈德皮下给药后在兔子和大鼠中已发现胚胎发育异常。大鼠吸入后也见到类似的作用。这些发现与人的相关性还没有确定。大量的前瞻性流行病学研究结果及世界范围的上市后使用经验未发现怀孕期间使用吸入布地奈德会对胚胎及新生儿产生不良作用。与其它药物一样，怀孕期间使用布地奈德应当权衡其对母体的益处及其对胚胎的可能风险。

哺乳期妇女用药

和其他类固醇一样，布地奈德可分泌到人乳汁中。布地奈德干粉吸入的有关数据显示，婴儿经乳汁每日口服摄入的布地奈德总量约为母亲的0.3%-1%。对于使用吸入用布地奈德混悬液的哺乳期妇女尚无研究；然而，可预测婴儿通过哺乳，同样会从母体获得一定百分比的布地奈德。因此，只有当临床治疗需要时，哺乳期妇女才可以使用吸入用布地奈德混悬液进行治疗。医生需要权衡母乳喂养对母亲和婴儿的收益与婴儿暴露于微量布地奈德中的潜在风险。

【**儿童用药**】见【用法用量】

在6至12个月婴儿中用药的安全性和有效性已评估但尚不充分。在12个月至8岁儿童中用药的安全性和有效性已确定。（见【药理毒理】和【不良反应】）

在141名6-12个月的有轻至中度哮喘或复发性/持续性哮喘的儿童患者中进行了为期12周的临床研究。所有患者随机接受每日一次0.5mg或1mg的吸入用布地奈德混悬液或安慰剂治疗。在试验开始和结束时，采用ACTH刺激试验对患者的肾上腺功能加以评估，比较吸入用布地奈德混悬液治疗患者与安慰剂组相对于基线的平均变化，结果表明患者的肾上腺功能并未受到抑制。就个体而言，这一研究中有7名患者（吸入用布地奈德混悬液治疗组6人，安慰剂组1人）出现了由正常基线刺激皮质醇水平向着12周时的异常皮质醇水平的漂移（参见【药理毒理】）。与安慰剂组患者相比，接受吸入用布地奈德混悬液治疗组观察到了更多的肺炎患者，吸入用布地奈德混悬液0.5mg、1mg以及安慰剂组分别为2、1和0人。

在这项12周的研究中，同样观察到了药物对生长发育的影响呈剂量依赖性。安慰剂组中的1名患者在12周期间平均长高3.7cm，与之相比，吸入用布地奈德混悬液0.5mg和1mg 组中儿童平均身高的增加分别为3.5cm和3.1cm。对应的12周生长速度的预期平均减少值（95%CI），在安慰剂组和吸入用布地奈德混悬液0.5mg组之间为0.2cm（-0.6到0.1），而在安慰剂组和吸入用布地奈德混悬液 1mg组之间为0.6cm（-0.2到1.4）。这些结果发现，在年龄5-12个月的儿童中使用吸入用布地奈德混悬液可能引起全身作用，这与其它吸入性皮质类固醇研究中所报告的生长抑制的研究发现相一致。

对照临床研究已经显示，吸入性皮质类固醇可能导致儿童患者生长速度的降低。在这些研究中，生长速度降低的平均值约为1厘米/年（范围0.3-1.8cm/年），并且似乎与药物的剂量和暴露时间有关。在缺乏下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴抑制和实验室证据的情况下观察到该影响，表明对于全身皮质类固醇暴露的儿童患者，与通常所采用的HPA-轴功能测试相比，生长速度是更敏感的指标。经口吸入性皮质类固醇与生长速度减慢有关的长期影响，包括对最终成年身高的影响，尚不清楚。经口吸入性皮质类固醇治疗停药后，出现生长发育“追赶”的可能性尚未得到充分的证实。

在一项5-12岁儿童哮喘研究中，观察到使用布地奈德干粉吸入剂200µg每日两次（n=311）给药组的使用儿童较接受安慰剂（n=418）治疗的患儿，在一年结束时的生长速度减慢了1.1cm；在继续三年的治疗后，发现这两个治疗组之间的生长差异并未进一步增加。在4年结束时，使用布地奈德干粉吸入剂治疗的患者与使用安慰剂治疗的患儿拥有相近的生长速度。该研究得出的结论，可能受到治疗组间使用皮质类固醇不均等，以及纳入了在研究期间达到青春期的患者数据等因素的干扰。

应当对接受包括吸入用布地奈德混悬液在内的吸入性类固醇治疗的儿童患者的生长发育情况进行定期检测。要通过采用吸入用布地奈德混悬液治疗的临床获益和风险，结合其它替代治疗的收益，权衡持续性使用药物治疗对生长发育的潜在影响。为了最大程度减少包括吸入用布地奈德混悬液在内的吸入类固醇的全身作用，应对每名患者逐渐滴定至其能最低有效剂量。

【**老年用药**】同成人【用法用量】

在三项成老年患者中进行的吸入用布地奈德混悬液临床试验中，全部215例患者中有65人（30%）年龄为65岁以上，22人（10%）年龄为75岁以上。这些患者与较年轻的患者相比，在安全性指标上没有差异。其它的临床报道或医学观察也没有在老年患者和较为年轻的患者中发现差异。

【**药物相互作用**】

布地奈德属皮质类固醇的主要代谢途径是经细胞色素P450（CYP）同工酶3A4（CYP3A4）代谢。口服酮康唑（一种强效CYP3A4抑制剂）后，会导致口服布地奈德平均血药浓度增加。CYP3A4抑制剂联合用药可抑制布地奈德的代谢并增加其全身暴露。考虑将吸入用布地奈德混悬液与长期酮康唑和其他已知的强效CYP3A4抑制剂（如利托那韦、阿扎那韦、克拉霉素、萘地霉素、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、沙奎那韦、泰利霉素）联合用药时应谨慎。

在用雌激素和孕激素类避孕药的女性中观察到皮质类固醇浓度升高且效果增强，但布地奈德和同时摄入低剂量复方口服避孕药未观察到这一效果。

由于可能抑制肾上腺功能，因此对垂体功能不全患者进行ACTH刺激试验可能出现假阴性结果（低值）。

【**药物过量**】

吸入用布地奈德混悬液过量用药后发生急性毒性的可能性非常低。如果长时间过量使用吸入类固醇，将会出现全身类固醇作用，诸如肾上腺皮质功能亢进或生长抑制等（参见【注意事项】）。

药物对于小量的最低致死吸入剂量为100mg/kg（以体表面积计，分别约为成人或12个月至8岁儿童每日最大推荐吸入剂量的410或120倍）。对于大鼠，当吸入剂量达到68mg/kg（以体表面积计，分别约为成人或12个月至8岁儿童每日最大推荐吸入剂量的550或160倍）没有出现过死亡，小鼠最小口服致死剂量为200mg/kg（以体表面积计，分别约为成人或12个月至8岁儿童每日最大推荐吸入剂量的810或240倍）。大鼠最小口服致死剂量低于100mg/kg（以体表面积计，分别约为成人或儿童每日最大推荐吸入剂量的810或240倍）。

【**药理毒理**】

本品为不含激素的肾上腺皮质激素类药物，具有抑制呼吸道炎症反应，减轻呼吸道高反应性，缓解支气管痉挛等作用。

作用机制

布地奈德是一种强效糖皮质激素活性和弱盐皮质激素活性的抗炎性皮质类固醇药物。在标准体外模型及动物模型中，布地奈德与糖皮质激素受体的亲和力和约为皮质醇的200倍，其局部抗炎能力约为后者的1000倍（大鼠巴豆油致水肿试验中，作为全身活性评价结果，布地奈德在大鼠肺腺体试验中，经皮下给药的效果约为皮质醇的40倍，而其口服给药的效果约为后者的25倍）。

吸入用布地奈德混悬液的活性来自于其活性药物布地奈德。在糖皮质激素受体亲和力和研究中，22R构型的活性约为其差向异构体22S构型的2倍。体外研究显示，两种构型的布地奈德之间并不相互干扰。

糖皮质激素在哮喘炎症中的确切作用机制尚不清楚。炎症是哮喘发病机制中的一个重要部分。糖皮质激素已被证实对多种细胞类型（如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性白细胞、巨噬细胞及淋巴细胞）和介导因子（如组胺、类花生酸类及细胞因子类）参与的过敏性或非过敏性炎症存在广泛的抑制作用。糖皮质激素对哮喘的治疗效果可能归功于其抗炎作用。

在针对哮喘患者进行的一系列包括吸入驱动剂、多剂量干粉吸入剂、雾化吸入混悬剂在内的不同配方及给药系统的广泛吸入性布地奈德制剂的研究表明，局部抗炎活性与糖皮质激素全身给药治疗相比显示出优势。这一现象可以解释为局部给药所获得的对相关高敏的局部抗炎作用，避免口服或吸入药物显著的肝脏首过降解效应（85%-95%）以及低效能的代谢产物。

药效力

传统剂量的吸入布地奈德的治疗效果很大程度上可以通过其对呼吸道的局部作用加以解释。为了确认全身吸收并非吸入性布地奈德临床疗效的显著影响因素，因而在成年哮喘患者中进行了一项临床研究用于比较400µg布地奈德经配有定阻管的加压定量吸入装置给与1400µg口服给药以及安慰剂治疗的效果差异。该研究证实，尽管两种制剂的系统药物浓度水平太接近，吸入性布地奈德存在治疗效力，而口服布地奈德却未显示出临床效力。

在吸入布地奈德混悬液后，对哮喘症状控制情况的改善出现在开始治疗后的2-8天内，但在随后的4-6周仍没有达到该药的最大治疗收益。

已经通过多种应激性模型（包括组胺、乙酰甲胆碱、焦亚硫酸钠以及单磷酸腺苷）证实了布地奈德经干粉吸入器给药可以减少哮喘患者的支气管高反应性。但有些模型与临床实践的关联性尚不明确。

吸入用布地奈德混悬液对HPA功能的影响通过三项，为期12周，双盲，安慰剂对照的临床试验研究进行了探索，研究对象为年龄在6个月到8岁之间，持续存在哮喘的293名儿童患者。对于大多数患者，在给予推荐剂量的吸入用布地奈德混悬液治疗后，采用指间二十四肽促皮质素（ACTH）刺激试验评价的应激反应中皮质醇生成增加的能力并未发生变化。在年龄6个月至2岁的患儿A组（n=21）中，患者分别接受每日总给药剂量相当于0.25mg(n=5)、0.5mg(n=5)、1mg(n=8)的吸入用布地奈德混悬液或者安慰剂（n=3）给药治疗后，在12周的ACTH-刺激的皮质醇水平相对于基线时的平均变化有所下降，而安慰剂组在12周时峰皮质醇水平有所增加。这些变化与安慰剂相比平均差异没有统计学显著性。另一项试验在141名年龄6-12个月，患有轻度至中度哮喘或复发/持续性哮喘的儿童患者中进行了研究。所有患者随机分配接受每日一次的0.5mg或1mg的吸入用布地奈德混悬液，或者安慰剂治疗。在0.5mg、1mg的吸入用布地奈德混悬液，及安慰剂治疗组中分别有总计28、17和31名患者在研究的基线期和试验结束后进行了ACTH刺激后的血清皮质醇水平的评价。吸入用布地奈德混悬液治疗的患者与安慰剂治疗组相比，12周时ACTH刺激产生的皮质醇扣除基础皮质醇皮质醇水平，与基线期相比的平均水平改变没有显示出肾上腺抑制。然而，这一试验中的7名患者（其中4人接受本品0.5mg，2人接受本品1mg，另外一人接受安慰剂治疗）在第12周时显示出了正常基线刺激皮质醇水平（≥500 nmol/L）朝着低于正常水平（<500 nmol/L）的偏移。在接受吸入用布地奈德混悬液治疗的这些患者中的4人，皮质醇水平接近了500 nmol/L的截断值。

吸入用布地奈德混悬液0.5mg，每日两次给药，以及吸入用布地奈德混悬液1mg和2mg，每日两次给药（分别为临床推荐每日最高总剂量的2倍和4倍）对24小时尿皮质醇排泄的影响，在18名6-15岁的持续哮喘的儿童患者中，采用交叉试验设计（每个剂量水平治疗4周）进行了研究。以2倍和4倍于临床推荐每日剂量给药可以使尿皮质醇排泄量呈现剂量依赖性的减少。与研究导入期相比，这两种更高剂量的吸入用布地奈德混悬液（1mg和2mg，每日两次）能够显著性地减少（43%-52%）尿液中皮质醇的排泄。吸入用布地奈德混悬液的最高推荐剂量，即每日总剂量1mg，并未被证实能够相比于导入期水平显著性降低尿液中皮质醇的排泄。

【**药代动力学**】

吸收：

在4-6岁的哮喘儿童中，经雾化喷射给予吸入用布地奈德混悬液的全身绝对生物利用度（经口+肺吸）约为标示剂量的60%。

对于儿童，1mg药物雾化给药约20分钟后，可以达到2.6nmol/L的血浆峰浓度。以AUC和Cmax评估，儿童或成人在吸收相同剂量的吸入用布地奈德混悬液后，全身暴露量相同。

分布：

在4-6岁的哮喘儿童中，布地奈德稳态血浆分布容积为3 L/kg，与健康成年人相同。布地奈德血浆蛋白的结合率为85%-90%，达到或超过推荐给药剂量时，药物的血浆蛋白结合度在血药浓度1-100nmol/L范围内恒定。布地奈德几乎不与皮质类固醇结合球蛋白结合。布地奈德迅速与红细胞结合并达平衡，此过程与药物浓度无关，全血/血浆浓度比约为0.8。

代谢：

采用人类肝脏匀浆进行的体外研究显示，布地奈德在体内被迅速充分代谢。经细胞色素P450（CYP）同功酶3A4（CYP3A4）催化进行生物转化的两种主要代谢产物为16α-羟基泼尼松龙及6β-羟基布地奈德。这两种代谢产物的糖皮质激素活性均不及母体化合物的1%。体内和体外代谢形式没有发现区别。在人类肺脏和血清制品中所观察到的代谢性灭活作用可以忽略不计。

排泄和清除：

布地奈德主要经肝脏清除，代谢产物经尿液和粪便排泄。对在4-6岁的哮喘儿童中，布地奈德稳态血浆分布容积为3 L/kg，与健康成年人相同。布地奈德血浆蛋白的结合率为85%-90%，达到或超过推荐给药剂量时，药物的血浆蛋白结合度在血药浓度1-100nmol/L范围内恒定。布地奈德几乎不与皮质类固醇结合球蛋白结合。布地奈德迅速与红细胞结合并达平衡，此过程与药物浓度无关，全血/血浆浓度比约为0.8。

于成年人，静脉给药后约有60%的放射标记剂量经尿液排出。在尿液中没有检测到原型药物。

在4-6岁的哮喘儿童中，布地奈德雾化给药后的终末半衰期为2.3小时，全身清除率为0.5L/min，最低差异校正后，较健康成人约增加了50%。

特殊人群：

药代动力学不因种族、性别或年龄而不同。

肝功能不全：

肝功能不全可能会影响到皮质类固醇的消除。口服给药后全身生物利用度加倍证明布地奈德的药代动力学受到肝功能损伤的影响。然而，布地奈德静脉给药的药动力学，在肝硬化患者中与健康成年受试者中相近。

哺乳期妇女：

8名患有哮喘的哺乳期妇女，每日200或400µg，一日两次，连续3个月吸入布地奈德混悬液，对其产后的1-6个月进行研究。布地奈德在这些妇女中的系统暴露量与其他研究中的非哺乳期哮喘妇女类似。对给药后8小时的母乳分析，400和800 µg布地奈德给药后乳汁中出现的最大药物浓度分别为0.39和0.78 nmol/L，在给药后的45分钟内。预计婴儿通过这一研究中所采用的两种给药方案从母乳中口服吸收布地奈德的每日剂量分别为0.007和0.014 µg/kg/天，约占母亲吸入药物剂量的0.3%-1%。从5名婴儿哺乳后90分钟（并且约为母亲给药治疗后的140分钟）时获得的血浆样本检测的布地奈德血浆浓度水平低于定量限（4名婴儿<0.02 nmol/L，而1名婴儿<0.04 nmol/L）（参见【注意事项】，【孕期及哺乳期妇女用药】）。

【贮藏】

8-30℃温度下保存，不可冷藏。

【包装】

雾化吸入液体用低密度聚乙烯安瓿。

5支/袋，1袋/盒、2袋/盒、6袋/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH00452020。

【批准文号】

国药准字H20203063。

【上市许可持有人】

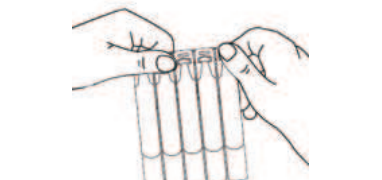
正大天晴药业集团股份有限公司
地址：江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

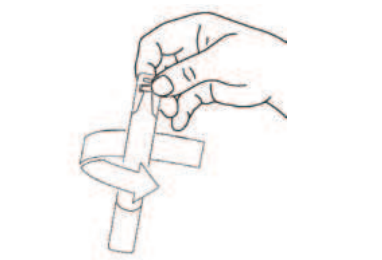
企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司
生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码：222026
电话号码：0518-85804002，4007885028
传真号码：0518-85805624
网 址：http://www.ctcq.com

如何使用方法？

1.从药板上下掰下一小瓶吸入用布地奈德混悬液。握据小瓶。



2.拧开瓶盖



3.将瓶中药液挤入喷雾器的药杯内。



4.未经医生许可，不要将药液稀释。有时仅需一部分药液即可得处方剂量。医生或药剂师会指导您正确使用。

按指导方法使用喷雾器，确保药液内的药物全部用尽。

包装开启后需在14天内使用，且不可脱外包装。使用后，按生产商的要求清洁喷雾器。且用水洗脸并漱口。每次喷雾结束后，应以温水漱口口罩或面罩并晾干。

注意：

1.应避免吸入眼内（建议使用护眼罩）

2.不推荐使用超声喷雾器。