

核准日期：2013 年 03 月 26 日
修改日期：2018 年 08 月 21 日
修改日期：2019 年 09 月 10 日
修改日期：2020 年 08 月 19 日
修改日期：2020 年 11 月 20 日
修改日期：2021 年 05 月 10 日
修改日期：2023 年 02 月 14 日

吸入用丙酸倍氯米松混悬液说明书

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：吸入用丙酸倍氯米松混悬液

英文名称：Beclometasone Dipropionate Suspension for Inhalation

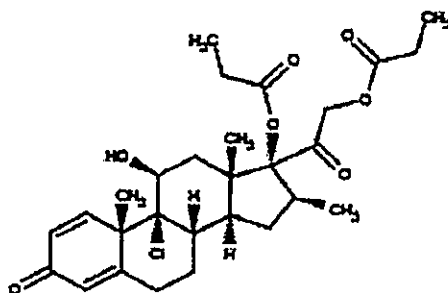
汉语拼音：Xiruyong Bingsuan Beilvmisong Hunxuanye

【成份】

本品主要成份为丙酸倍氯米松。

化学名称：16 β -甲基-11 β , 17 α , 21-三羟基-9 α -氯孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮-17, 21-二丙酸酯

化学结构式：



分子式：C₂₈H₃₇ClO₇

分子量：521.05

【性状】

本品为白色或类白色混悬液。

【适应症】

本品适用于治疗哮喘及改善支气管阻塞症状。

【规格】

2ml: 0.8mg

【用法用量】

成人：单剂量药瓶经雾化器给药，每次 1 支，每天 1~2 次。

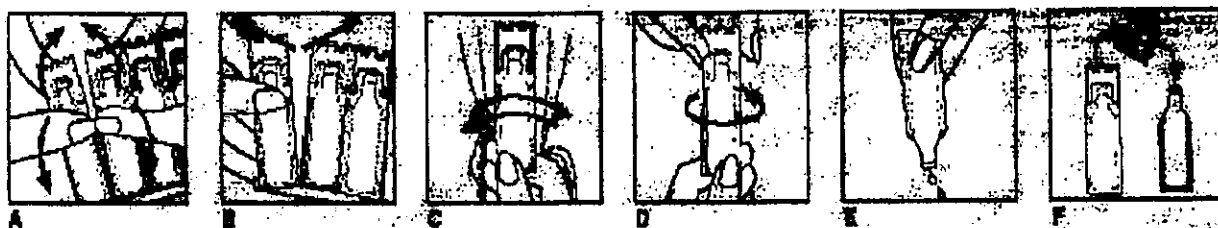
儿童：单剂量药瓶的一半剂量经雾化器给药，每次 0.5 支，每天 1~2 次。

单剂量药瓶上用刻度标记出一半剂量。

使用前请充分摇匀。

请按如下说明使用本品：

- (1) 按图示 A 沿小瓶与小瓶之间的折线来回轻折。
- (2) 按图示 B 将单支小瓶从药瓶板撕下。
- (3) 按图示 C 充分振摇小瓶以混匀混悬液，重复操作直到混悬液均匀。
- (4) 按图示 D 拧开瓶盖。
- (5) 按图示 E 适度挤压瓶壁，将所需药量挤入雾化器中。
- (6) 如果仅需 0.5 支剂量，按图示 F 将瓶盖倒置，重新盖住瓶口并于 2~8℃贮存，剩余药量必须在首次开启后 12 个小时内使用。



【不良反应】

安全性概要

采用吸入性倍氯米松治疗哮喘和哮喘的临床试验中，最常见的不良事件为喉炎、咽炎、口腔念珠菌病。

包括眼、脸、唇和喉水肿（血管性水肿）等严重超敏反应罕有报告。

给药后可能出现反常性支气管痉挛。

下面按系统器官分类和频率列出不良事件。频率定义为：十分常见（1/10）；常见（1/100 和 <1/10）；偶见（1/1000 和 <1/100）；罕见（1/10000 和 <1/1000）；十分罕见（<1/10000），包括孤立报告和未知（从现有数据无法估计）。十分常见、常见和不常见的不良事件一般是从临床试验数据计算的。在估计这些频率时，没有考虑在安慰剂组 and 对照组中的发生率。罕见和非常罕见的不良事件一般是从自发报告数据计算的。

	不良反应	频率
感染和传染性疾病	喉炎,咽炎	十分常见
	口腔念珠菌病	常见

	单纯疱疹病毒	*罕见
内分泌疾病	肾上腺抑制**	十分罕见
免疫系统疾病	有下列表现的超敏反应：血管性水肿， 皮疹，荨麻疹，瘙痒	*罕见
精神类疾病	精神运动亢进，睡眠障碍，焦虑，抑 郁，攻击性，行为改变（主要是儿童）	不详
神经系统病症	头痛	偶见
	震颤	*罕见
眼部病症	白内障**，青光眼**	十分罕见
	视力模糊（另见注意事项）	未知
呼吸、胸部和纵隔病症	咳嗽	常见
	咽喉刺激，声音嘶哑，发音困难，反常 性支气管痉挛，哮鸣音	偶见
	呼吸困难	*罕见
胃肠道病症	恶心，消化不良	常见
肌肉骨骼和结缔组织病症	生长迟缓*（儿童和青少年），骨密度下 降*	十分罕见
全身性病症和给药部位症状	虚弱	*罕见

* 来自自发报告

**吸入性糖皮质激素的全身性效应

所选不良反应的描述

尤其是在长期高剂量给药时，可能出现吸入性糖皮质激素的全身性效应（包括丙酸倍氯米松）：其中可能包括肾上腺抑制、骨矿物质密度、儿童和青少年生长迟缓、白内障和青光眼（见注意事项）。最大限度减少念珠菌病、声音嘶哑和反常性支气管痉挛发生率的措施见注意事项。本品经雾化吸入给药后，一些患者可能会发生口腔或咽喉部位的念珠菌病（鹅口疮），在丙酸倍氯米松剂量超过 0.4mg/天时，此并发症的发生率增加。念珠菌沉淀素血液水平在病史或实验室检查数据中较高的患者，表明曾感染过念珠菌，更容易发生此并发症。念珠菌病的发生率似乎与给药剂量有关。一般情况下，给予适当的局部抗真菌治疗即可改善这一副作用，无需停用丙酸倍氯米松治疗。患者可能会发现在使用本品后用水清洗口腔能明显降低上述真菌感染的发生。有症状的念珠菌病可以采用局部抗真菌治疗，同时继续使用本品治疗。

吸入性皮质激素可能会发生全身性效应，特别是以高处方剂量长期用药时。可能的全身性效应包括库欣综合征、类库欣综合征、肾上腺功能抑制、儿童和青少年生长迟缓、骨密度降低、白内障和青光眼（见【注意事项】）。

气道敏感性极高的患者，使用本品可能会引起咳嗽加剧和声音嘶哑或咽喉刺激，在吸入后立即用水清洗口腔可能是有益的。

如使用其他吸入治疗一样，在给药后可能会发生反常性支气管痉挛伴随喘鸣立即增多、气短以及给药后咳嗽。这种情况应当立即用速效吸入性支气管扩张剂进行治疗。应立即停用本品，

对患者进行评估，必要时开始使用替代治疗。

已有报道的过敏反应包括皮疹、荨麻疹、瘙痒、红斑，以及眼睛、面部、嘴唇和咽喉水肿。可能发生的精神障碍包括精神亢奋、睡眠障碍、焦虑、抑郁、激越、行为改变（主要是儿童），发生率未知。

儿科人群

尤其在长期高剂量用药时，可能出现儿童生长迟缓和行为障碍的情况。

【禁忌】

活动期或静止期局部病毒和结核感染的患者。

对本品中任何成份过敏的患者。

通常妊娠与哺乳期患者禁用（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

吸入性皮质激素可能会发生全身性效应，特别是以高处方剂量进行长期用药时。但这些效应发生的可能性远远低于使用口服皮质激素时发生的可能性。可能的全身效应包括下丘脑-垂体-生殖腺（HPA）-轴功能抑制、儿童和青少年生长迟缓、骨密度降低、白内障、青光眼以及一些更罕见的心理或行为方面的作用，如精神亢奋、睡眠障碍、焦虑、抑郁或激越（特别是儿童）。因此重要的是，吸入性皮质激素的剂量应调整至维持哮喘有效控制的最低剂量。

鼻腔或副鼻窦感染不是本品的禁忌症，但应采取适当的治疗。

尽管本品能控制绝大多数季节性过敏性鼻炎，但对于异常高的过敏原刺激可能需要给予适当的辅助治疗。

持续全身使用皮质激素治疗的患者，如果有肾上腺功能受损的可能，转换使用本品时应谨慎。开始使用本品治疗时，不能立即停用全身皮质激素，而应在对患者进行常规监测（特别是应定期监测肾上腺皮质功能）的情况下逐渐减少全身皮质激素的用量，并根据监测结果调整本品的使用剂量。在使用全身皮质激素治疗转换使用本品的过程中如发生应激反应或出现重度哮喘发作，应按需辅以全身皮质激素治疗。使用本品不会导致血浆皮质醇浓度下降。只有在接受吸入性丙酸倍氯米松压力气雾剂最大推荐剂量双倍的患者中才观察到此现象。

请置于儿童接触不到的地方。

本品不能缓解急性哮喘症状，如果发生这种情况需要速效吸入性支气管扩张剂。患者应当配备急救药物。

因为重度哮喘有重度发作甚至死亡的风险，故需要定期进行医学评估，包括肺功能检查。应当告诉患者如果速效吸入性支气管扩张剂的缓解疗效不佳，或需要比平时更多的吸入次数，应寻求医学帮助，因为这可能表示哮喘控制恶化。如果发生这种情况，应对患者进行评估，

并且考虑是否需要增加抗炎治疗（例如更高剂量的吸入性皮质激素或口服皮质激素疗程）。对严重的哮喘加重必须进行常规治疗，也即增加吸入丙酸倍氯米松的剂量，必要时给予全身性皮质激素，如有感染时，给予足量的抗生素以及 β -受体激动剂治疗。

不得突然停用本品的治疗。

建议接受吸入性皮质激素长期治疗的儿童，应定期对身高进行监测。如果生长迟缓，应当审核治疗，从而将吸入性皮质激素的剂量降低至能够维持哮喘有效控制的最低剂量。此外，应考虑将患者转诊给儿科呼吸专家进行检查。

使用高剂量吸入性皮质激素（特别是高于推荐剂量）的长期治疗，可能会导致临床上显著性的肾上腺功能抑制。

在应激或择期手术期间，应考虑使用额外的全身性皮质激素。

长期或高剂量接受全身性皮质激素治疗的患者转用丙酸倍氯米松吸入制剂时需要特别注意，因为从肾上腺皮质功能抑制中恢复可能需要相当长的时间。可以在开始吸入丙酸倍氯米松治疗后大约 1 周，开始降低全身性皮质激素的剂量。降低的幅度对应全身性皮质激素的维持剂量。对于接受的维持剂量等于或小于 10mg/天泼尼松龙（或相等药物）的患者，剂量降低不宜超过 1mg。对于更高的维持剂量，可以进行更大幅度的降低。进行这些口服剂量降低时需要至少间隔一周。

在逐步降低全身性皮质激素剂量的过程中，对肾上腺皮质功能进行定期的监测，并按所得结果调整吸入性丙酸倍氯米松的剂量。

即使呼吸功能得到保持甚至有所改善，某些患者仍在全身性皮质激素的撤药过程中感觉不适。应鼓励这些患者坚持使用吸入性丙酸倍氯米松，同时继续停用全身性皮质激素，除非有肾上腺功能不全的客观体征。

肾上腺皮质功能受损的患者，在停用口服后，应随身携带皮质激素警示卡，表明他们在应激期间，例如在哮喘发作恶化、胸部感染、严重的间歇性疾病、手术、创伤等情况下，可能需要补充全身性皮质激素。

眼部或口部或呼吸道病毒性、细菌性和真菌感染者慎用。呼吸道细菌感染病例可能需要充分的抗生素联合用药。

念珠菌病发生率似乎与给药剂量和疗程有关。一般这是相应外用抗真菌治疗且不停用丙酸倍氯米松治疗的反应。

吸入后一定要建议患者立即用水冲洗口部，降低口腔念珠菌病发生频率。

声音嘶哑不可逆转，停用治疗和/或嗓音休息后症状消失。

口服糖皮质激素治疗的减少或停药可能会揭示 Churg-Strauss 综合征和高嗜酸性粒细胞状态的

临床特征。

用吸入治疗代替全身性皮质激素治疗时，有时会暴露之前全身性药物控制的一些过敏反应，如过敏性鼻炎或湿疹。这些过敏反应应当使用抗组胺药物和/或局部用药，包括局部皮质激素进行对症治疗。

运动员慎用。

视觉障碍

使用全身和局部皮质类固醇，可能出现视觉障碍。如果患者出现视力模糊或其他视觉障碍等症状，应考虑将患者转诊给眼科医生，以评价可能的原因，其中可能包括白内障、青光眼或使用全身和局部皮质类固醇后报告的中心性浆液性脉络膜视网膜病（CSCR）等罕见疾病。

对驾驶和机械操作能力的影响

对驾驶或使用机器的能力无影响或影响可忽略不计。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

妊娠前 3 个月内不宜使用本品。在此后的妊娠期以及在婴儿出生初期如确实需要使用本品，应在直接医学监测下使用。

本品没有在人类妊娠或哺乳期用药的经验。吸入性丙酸倍氯米松对母亲的潜在效益，须比照对胎儿或新生儿的潜在风险进行权衡。如妊娠期间有必要治疗，则丙酸倍氯米松应采用最低有效剂量。

根据已公开的资料，未发现用吸入性倍氯米松对妊娠期女性有致畸性证据。但无法排除高剂量吸入性丙酸倍氯米松治疗后对胎儿发育的潜在影响。

没有充分的证据证明丙酸倍氯米松在人类妊娠期的安全性。对妊娠动物给予皮质激素，可以造成胎儿发育异常，包括腭裂和子宫内生长迟缓。因此，可能对人类的胎儿也有此作用。然而，应当注意，动物的胎仔改变是在相对较高的全身暴露后发生的。通过吸入给药，丙酸倍氯米松直接进入肺部，因此避免了全身性给药途径给予皮质激素时产生的较高暴露水平。妊娠期间接受大剂量丙酸倍氯米松的母亲，应观察其婴儿和新生的肾上腺抑制作用。

哺乳期

鉴于糖皮质激素由乳汁排泄，有理由推测丙酸倍氯米松及其代谢物也是经乳汁排泄。然而，在丙酸倍氯米松的治疗剂量下，预计对哺乳新生儿/婴儿无效应。

未报告糖皮质激素对乳儿的有害影响。哺乳效益可能远超任何理论风险。

哺乳期间可使用丙酸倍氯米松。然而，如使用高剂量吸入性丙酸倍氯米松，则建议避免给药后哺乳。

生育力

针对丙酸倍氯米松的人类生育安全性，未开展过任何具体研究。虽然动物研究结果显示生育力部分受损，但仅见于高剂量水平时。

【儿童用药】见**【用法用量】**。

关于吸入性糖皮质激素对婴儿和 2 岁以下幼儿的潜在生长抑制效应，目前尚无足够资料。

【老年患者用药】见**【用法用量】**。

【药物相互作用】

药代动力学相互作用

未开展任何正式的药代动力学药物间相互作用研究。

丙酸倍氯米松经由酯酶而经历极快的预全身性代谢，而不累及细胞色素 P450 系统。

倍氯米松对 CYP3A 代谢作用的依赖性低于其它一些糖皮质激素，一般不可能发生相互作用；但伴随使用强效 CYP3A 抑制剂（如：利托那韦、考比泰特）不能完全排除全身性效应的可能，故使用此类药剂建议要谨慎并合理监测。

药效学相互作用

如与全身性或鼻内类固醇联用，则对肾上腺功能的抑制效应增加。

【药物过量】

为了避免过量使用本品可能出现的肾上腺功能受损，应对长期使用本品的患者进行严格的医学监测。虽然这些情况不太可能发生，但万一发生时，应停止使用本品，并立即采取适当的全身治疗以减少患者肾上腺功能抑制的影响。

急性过量：吸入本品的剂量超过推荐剂量，可能会导致暂时的肾上腺功能抑制。这种情况不需要采取紧急措施。在这些患者中，应当以足以控制哮喘的剂量继续进行治疗；肾上腺功能可在数日内恢复，可以通过测定血浆皮质醇确定。

长期过量：在较长时间内吸入丙酸倍氯米松的日剂量超过 1.5mg，可导致下丘脑-垂体-生殖腺（HPA）-轴功能受抑制。这时建议对肾上腺功能进行监测。肾上腺抑制患者对类固醇依赖，需用补充全身性糖皮质激素对症治疗。可按疾病（哮喘或哮鸣音）维持有效控制的最低剂量继续治疗（见注意事项）。

【临床试验】

（1）一项治疗期为 14 周的多中心、随机、开放、平行对照临床研究比较了本品和布地奈德雾化吸入剂治疗儿童（6 个月~6 岁）严重持续性哮喘的疗效和安全性。此项研究共纳入了 120 例患者。试验组使用本品 0.8mg/天，对照组使用布地奈德雾化吸入剂 0.75mg/天。与治疗前相比，在治疗期间本品组所有哮喘急性加重（包括严重和非严重的）的发生率下降 37.5%，对照

组为 23.3%，两组间无显著性差异。本品组治疗期间未发生严重哮喘急性加重的患儿比例为 40.4%，对照组为 51.7%，两组间亦无显著性差异。本品和布地奈德雾化吸入剂均可显著改善哮喘症状。两组在治疗期间共发生 11 起不良事件，经评估无一起与使用的研究药物相关。两组患儿在治疗期间，尿皮质醇的浓度均无明显改变，身高和体重的增长亦未受治疗影响。本项临床研究结果显示：本品 0.8mg/天治疗儿童严重持续性哮喘的疗效明确，安全性良好，与布地奈德雾化吸入剂 0.75mg/天的疗效和安全性均相似。

(2) 一项治疗期为 12 周的国际多中心、随机、平行对照临床研究比较了本品和氟替卡松雾化吸入剂治疗成人（18~65 岁）中度持续性哮喘的疗效和安全性。此项研究共纳入了 205 例患者。本品组使用本品 2.4mg/天，对照组使用氟替卡松雾化吸入剂 2.0mg/天。在治疗结束时，两组患者在肺功能检查、哮喘症状评分、哮喘急性加重发作次数、缓解药物的使用次数方面均无显著性差异。其中本品组最大呼气峰流速(PEF)从治疗前的 5.2 ± 1.31 升/秒增加至 5.7 ± 1.61 升/秒，对照组从 5.2 ± 1.21 升/秒增加至 5.8 ± 1.81 升/秒，本品组最大呼气峰流速(PEF)在治疗前后有显著性差异 ($p < 0.05$)，两组间无显著性差异；本品组平均最大呼气峰流速(PEF)占预计值的百分比从治疗前的 71%增加至治疗后的 77.1%，显示治疗后有明显改善。在治疗期间，本品组共发生 23 起不良事件，少于对照组的 31 起，所有不良事件均为轻度。本项临床研究结果显示：本品 2.4mg/天治疗成人中度持续性哮喘的疗效明确，安全性良好，与氟替卡松雾化吸入剂 2.0mg/天的疗效和安全性均相似。

(3) 一项双盲、双模拟、多中心、随机化、平行分组研究对比了雾化丙酸倍氯米松和丙酸倍氯米松以计量吸入方式给药吸入治疗 4 周在 151 名 6-16 岁的中度至重度哮喘患者中的疗效和安全性。研究结束时报告两个治疗组在晨间肺呼气流量（主要终点）、临床症状评分和救援沙丁胺醇应用方面，呈现可比的较基线改善。两种治疗同等耐受 (Bisca et al., 2003)。

【药理毒理】

药理作用

丙酸倍氯米松为人工合成的强效肾上腺皮质激素类药物，是倍氯米松的二丙酸酯，具有抗炎、抗过敏、止痒等作用，能抑制支气管渗出物，消除支气管粘膜肿胀，解除支气管痉挛。

毒理研究

遗传毒性

丙酸倍氯米松 Ames 试验、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞基因突变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予丙酸倍氯米松 16mg/kg/日（以体表面积 mg/m^2 计算，接近 200 倍最大成人

推荐剂量)可引起受孕降低。经口给予 0.5mg/kg/日(以体表面积 mg/m^2 计算,接近 20 倍最大成人推荐剂量),可抑制动情周期损害生育力。犬吸入给予丙酸倍氯米松 0.33mg/kg/日(以体表面积 mg/m^2 计算,接近 15 倍最大成人推荐剂量),连续 12 个月,未见动情周期抑制。

与其他皮质类固醇相似,小鼠皮下给予 0.1mg/kg/日,兔 0.1mg/kg/日及 0.025mg/kg/日,可见致畸现象及胚胎毒性。以体表面积 mg/m^2 计算,小鼠和兔的剂量大约相当于成年人每天最大推荐吸入剂量的一半。大鼠吸入给予 15mg/kg/日(以 mg/m^2 计算,大约是成人最大推荐剂量的 190 倍),未见致畸现象及胚胎毒性。

动物研究结果显示,妊娠期间给予糖皮质激素,可导致宫内生长延迟、成年动物心血管、代谢疾病、神经行为发育的风险增高。

致癌性

大鼠 95 周致癌性试验中,13 周吸入给予丙酸倍氯米松 0.4mg/kg/日,后续 82 周经口合并吸入给药 2.4mg/kg/日,未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

丙酸倍氯米松(BDP)是一种经酯类酶水解成活性代谢物-单丙酸倍氯米松(B17MP)的前体药物,B17MP 是血浆中最富裕的代谢物。

吸收

吸入后,原型 BDP 主要经肺部全身性吸收,吞食剂量的经口吸收可忽略不计。肺沉积和吞食剂量的经口吸收均可出现主要活性代谢物 B17MP 的全身性吸收。经口 BDP 的生物利用度可忽略不计,但预全身性转化为 B17MP 导致约 40%的吞食剂量作为 B17MP 被吸收。吸入后的绝对生物利用度分别约为 BDP 和 B17MP 标称剂量的 2%和 62%。

分布

血浆蛋白结合度为中等较高。静脉内给药后,BDP 及其活性代谢物 B17MP 的处置特点为血浆清除率高(分别为 150 和 120 L/h),BDP 稳态分布容积小(20 L),其活性代谢物的组织分布较大(424 L)。

生物转化作用

代谢作用的主要产物为活性代谢物(B17MP)。还形成了较小的非活性代谢物,倍氯米松-21-单丙酸(B21MP)和倍氯米松(BOH),但这些对全身性暴露几无影响。

消除

BDP 通过大部分组织中具有的酯类酶介导的代谢作用,经系统循环极快速的清除。BDP 及其代谢物的肾排泄可忽略不计,粪排泄是 BDP 消除的主要途径,主要作为极性代谢物。BDP 和 B17MP 的终末消除半衰期分别为 0.5 h 和 2.7 h。

线性/非线性

随着吸入剂量增加，活性代谢物 B17MP 的全身性暴露略微出现线性增加。

特殊人群

尚未研究 BDP 在肾肝功能损害患者中的药代动力学；然而，随着 BDP 经小肠液、血清、肺部和肝脏中的酯类酶快速代谢，生成更多极性产物 B21MP, B17MP 和 BOH 时，预计肝损害不会改变 BDP 的药代动力学和安全性。鉴于尿液中未跟踪到 BDP 或其代谢物，预计肾功能损害患者的全身性暴露水平不增加。

【贮藏】

25℃ 以下按照外包装所示竖直放置本品。

单剂量药瓶从其保护袋中取出后可在避光条件下保存 3 个月。

如果仅需 0.5 支剂量，剩余药量必须于 2~8℃ 贮存，并在首次开启后 12 个小时内使用。

【包装】

聚乙烯单剂量瓶。2ml/支，20 支/盒。

【有效期】

24 个月（适用于按正确条件贮存并且未开封的产品）。

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20190096

【批准文号】

药品批准文号：国药准字 HJ20130214

【药品上市许可持有人】

名称：Chiesi Farmaceutici S.p.A.

注册地址：Via Palermo 26/A - 43122 Parma, Italy

【生产企业】

企业名称：Chiesi Farmaceutici S.p.A.

生产地址：Via San Leonardo 96 - 43122 Parma (PR), Italy

联系方式：+39 0521 2791

传真：+39 0521 774468

【境内联系人】

名称：凯西医药咨询（上海）有限公司

地址：上海市长宁区凯旋路 1398 弄 3 号楼（T3 幢）601、602、603、605、606 室

邮政编码：200052

电话: 021-52588899

传真: 021-52589668

网址: www.chiesigroup.cn

