



6804677.77

核准日期：2007年2月20日

修订日期：2009年1月24日

2009年9月29日

2011年8月03日

布地奈德福莫特罗粉吸入剂说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

严禁用于食品和饲料加工。

【药品名称】

通用名称：布地奈德福莫特罗粉吸入剂
商品名称：信必可都保 / Symbicort Turbuhaler
英文名称：Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation
汉语拼音：Budinaide Fumoteluo Fenxiruji

【成份】

本品为复方制剂，其组份为：布地奈德(160微克/吸)和富马酸福莫特罗(4.5微克/吸)。

【性状】

本品为多剂量粉吸入剂，在储库型干粉吸入装置中的内容为白色或类白色颗粒。

每吸药物输出量（从吸嘴中输出的剂量）分别包括有效药物成份如下：布地奈德160微克/吸和二水合富马酸福莫特罗4.5微克/吸。

信必可都保160微克/4.5微克/吸所给出的布地奈德和福莫特罗剂量分别对应于相应都保产品的单剂剂量，如：布地奈德200微克/吸（标定剂量）和福莫特罗6微克/吸（标定剂量）。

【适应症】

1. 哮喘

本品适用于需要联合应用吸入皮质激素和长效 β_2 -受体激动剂的哮喘病人的常规治疗，吸入皮质激素和“按需”使用短效 β_2 -受体激动剂不能很好地控制症状的患者，或应用吸入皮质激素和长效 β_2 -受体激动剂，症状已得到良好控制的患者。

2. 慢性阻塞性肺病（COPD）

针对患有COPD（FEV₁≤预计正常值的50%）和伴有病情反复发作恶化的患者进行对症治疗，这些患者尽管长期使用长效的支气管扩张剂进行治疗，仍会出现明显的临床症状。

【规格】

（1）160微克/4.5微克/吸，60吸/支

（2）160微克/4.5微克/吸，120吸/支

【用法用量】

1. 哮喘

本品不用于哮喘的初始治疗。本品应个体化用药，并根据病情的严重程度调节剂量。这不仅在开始使用复方制剂时需要注意，当需要调节维持剂量时也需要注意。如果某个患者所需联合治疗的剂量超出了复方制剂的范围，则应增加适当剂量的 β_2 -受体激动剂和/或皮质激素的单药吸入制剂。

剂量应逐渐减到能有效控制病人哮喘症状的最小剂量。患者应由医师定期复查评价以确保其使用最佳的本品剂量。若使用最小推荐量后能长期控制症状，下一步则需要考虑尝试单独使用吸入皮质激素。

对于本品，有两种使用方法：

A. 维持治疗：本品作为常规维持治疗，另配快速起效的支气管扩张剂作为缓解药。

B. 维持、缓解治疗：本品作为日常维持治疗，和按需缓解治疗。

A. 维持治疗：

本品作为常规维持治疗，另配快速起效的支气管扩张剂作为缓解药。建议患者任何时候均随身携带另配的快速支气管扩张剂。

成年人（18岁和18岁以上）：1—2吸/次，一日2次。有些病人可能需要使用量达到4吸/次，一日2次。

青少年（12—17岁）：1—2吸/次，一日2次。

在常规治疗中，当一日2次剂量可有效控制症状时，应逐渐减少剂量至最低有效剂量，甚至一日一次给予本品。

快速支气管扩张剂用量的增加表明潜在病情有所加重，应重新评估哮喘治疗。

儿童（6岁和6岁以上）：现已有一个更低的剂量供6—11岁的儿童使用。

B. 维持、缓解治疗：

病人除了按日常维持剂量使用外，还可在症状加重时按需使用本品，病人应该被告知随身携带本品，用于缓解治疗。

对于下列病人应特别考虑使用本品维持、缓解治疗：

➢ 哮喘控制不佳和过于频繁的使用缓解药物。

➢ 既往有哮喘加重而需要医疗干预。

如果病人频繁按需吸入本品，需要严密监测剂量相关的不良反应。

成人（18岁和18岁以上）：推荐的维持剂量为每天2吸，可以早晚各吸入1吸，也可以在早上或晚上一次吸入2吸。对于某些患者，维持剂量可为每天2次，每次2吸。在有症状出现的情况下，额外吸入一吸。如果在使用几分钟后，症状仍然没有得到缓解，需再另加一吸。任何一次加重情况下，（使用本品缓解治疗）都不能超过6吸。

每日总剂量通常不需要超过8吸，但可暂时使用到12吸。如果患者使用了适当的维持剂量并增加了按需用药3天后仍不能控制症状加重，强烈建议患者就诊，评估症状持续的原因。

18岁以下的儿童及青少年：

不建议儿童和青少年使用信必可维持、缓解疗法。

2. 慢性阻塞性肺病（COPD）

成人：2吸/次，一日2次。

一般信息：

特殊患者群：老年患者不需要调整剂量。尚无肝肾功能损害的患者使用本品的资料。因为布地奈德和福莫特罗主要通过肝脏代谢清除，故严重硬化化患者的药物暴露量估计会增加。

正确使用都保的说明：

都保是吸入气流驱动的，即当患者通过吸嘴吸药时，药物将随吸入气流进入气道。

注意：指导患者正确使用都保是非常重要的，请详见都保使用指南。

【不良反应】

因为本品含有布地奈德和福莫特罗，这两种药物的不良反应在使用本品时均可出现。两药合并使用后，不良反应的发生率未增加。最常见的不良反应是 β_2 -受体激动剂治疗时所出现的可预期的药理学不良反应，如震颤和心悸。这些反应通常是轻度的并在治疗后的几天内消失。在一项为期3年的COPD患者使用布地奈德的临床试验中，布地奈德组皮肤斑疹和肺炎的发生率分别为10%和6%，而安慰剂组分别为4%和3%（分别为P<0.001和P<0.01）。

下面按系统器官分类和发生频率列出了与布地奈德或福莫特罗相关的不良反应。

常见 (≥1/100, <1/10)	中枢神经系统：头痛
	心血管系统：心悸
	骨骼肌肉系统：震颤
偶见 (≥1/1000, <1/100)	呼吸道：口咽部念珠菌感染、咽部轻度刺激、咳嗽和声嘶。
	心血管系统：心动过速
	骨骼肌肉系统：肌肉痉挛
罕见 (≥1/10000, <1/1000)	中枢神经系统：易激动、躁动不安、紧张、恶心、头晕、睡眠紊乱
	皮肤：瘀斑
	免疫系统：速发或迟发变态反应，如皮疹、荨麻疹、瘙痒，皮炎，血管性水肿以及过敏反应
十分罕见 (<1/10000)	呼吸道：支气管痉挛
	心血管系统：心律失常，如：房颤、室上性心动过速、早搏
	代谢系统：低钾血症
	代谢系统：高血糖症，糖皮质激素全身作用的症状和体征（包括肾上腺功能低下、生长延缓、骨密度下降、白内障和青光眼）。
	精神病学症状：抑郁、行为异常（主要见于儿童）
	中枢神经系统：味觉异常
	心血管系统：心绞痛，血压变化

和其他吸入治疗一样，十分罕见的反常的支气管痉挛也可发生（见注意事项）。

也可见吸入糖皮质激素引起的全身性反应，特别是长期高剂量。使用 β_2 -激动剂治疗也可导致血糖胰岛素浓度，游离脂肪酸，甘油和酮体升高。

【禁忌】

对布地奈德、福莫特罗或吸入乳糖（含少量牛乳蛋白质）有过敏反应的病人禁用。

【注意事项】

运动员慎用。

在停用本品时需要逐渐减少剂量。不能突然停止使用。

如果发现治疗无效，或所需剂量超出本品的最高推荐剂量，患者应寻求医生帮助。突然或进行性的哮喘或COPD症状加重具有危及生命的可能性，患者需要紧急地医疗处理。在这种情况下，应考虑需要增加皮质激素治疗，例如一个疗程的口服皮质激素，或在有感染时加用抗生素。

应向病人建议随身携带缓解吸入药品，如本品（对于使用本品缓解、维持疗法的患者）或其他快速起效的支气管扩张剂（对于使用本品作维持治疗的患者）。

应提醒患者即便无症状时，应按处方要求吸入维持剂量的本品。运动以前，预防使用本品还没有研究数据。本品的缓解治疗应该在哮喘症状加重的时候使用，而不是常规的预防性使用，比如说在运动前。如果需要预防使用，应考虑使用单独的快速起效的支气管扩张剂。

一旦哮喘症状得到控制，要考虑逐步减少信必可的剂量。当治疗减量时，定期随访患者是非常重要的。应给予信必可最低有效剂量。（见用法用量）

不能在哮喘急性发作或症状明显加重或急性恶化的时候开始信必可治疗。

使用信必可治疗时可能出现严重的哮喘相关的不良事件和哮喘急性发作。如果开始使用信必可后，哮喘症状未得到控制或出现加重，此时应要求患者继续治疗，并及时就医。

和其他吸入治疗一样，可发生反常的支气管痉挛现象。在吸入药品后喘鸣立刻加重。出现这种情况时，应停止使用本品，重新评价治疗方案必要时使用其他疗法。

任何吸入皮质激素都可发生全身作用，特别是在长期、高剂量使用时。这些作用在吸入治疗时的发生率要比口服皮质激素低得多。可能的全身作用包括：肾上腺功能抑制、儿童和青少年生长迟缓、骨密度下降、白内障和青光眼。

对于长期使用皮质激素的儿童和青少年，要密切随访其生长状况。假如如生长变缓，应重新评估治疗以降低吸入皮质激素剂量；应权衡皮质激素治疗的益处和可能造成生长抑制的危险性。而且，应推荐患者到专业儿科呼吸医生处就诊。

有限的长期研究的数据，显示大多数接受吸入布地奈德治疗的儿童和青少年最终达到了目标成人高度。然而，也确实观察到初始但是短暂的（相对）增长高度减少（约1cm），一般发生在治疗的第一年。

对于那些同时存在其他导致骨质疏松危险因素的患者，长期高剂量使用本品时，应该考虑对骨密度的潜在影响。吸入布地奈德的长期研究，儿童剂量平均每日400微克（标计量，相当320微克输出剂量），成人剂量平均每日800微克（标计量，相当640微克输出剂量），并未显示明显的骨密度影响。到目前为止，还无任何有关本品高剂量用法的影响信息。

假如生长变缓，为减少可能的全身效应风险，应重新评估治疗剂量，将吸入皮质激素调节至最小有效维持剂量。

如果有任何理由怀疑在过去使用全身皮质激素造成了肾上腺功能损害，那么在换用本品治疗时应慎重。

吸入布地奈德治疗的益处通常是可减少口服皮质激素的应用，但从口服皮质激素转为吸入激素时，在很长时间内肾上腺储备功能受损的风险仍然存在。那些管使用高剂量应激性皮质激素治疗的病人或长期高剂量吸入皮质激素也存在同样的风险。在应激或择期手术时应考虑采用额外的全身皮质激素治疗。

为了减少口咽部念珠菌感染的风险，应告知病人在每次维持治疗用药后用水漱口。如果已经出现口咽部念珠菌感染，病人在缓解治疗后也需用水漱口。

应避免同时使用依曲康唑或利托那韦或其他CYP3A4强抑制剂。如果不能避免合并用药，两药使用的间隔时间应尽可能长。在病人使用CYP3A4强抑制剂期间，不建议使用本品的维持、缓解疗法。

本品在以下疾病时应小心使用，包括甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、糖尿病、未治疗的低钾血症、肥大型阻塞性心脏病、特发性瓣膜下主动脉狭窄、严重高血压、动脉瘤或其他严重心血管病，如缺血性心脏病，快速性心律失常或严重心律失常。

当对QTc—间期延长的患者予以治疗时，应小心观察。福莫特罗本身可能导致QTc—间期的延长。

对于活动性或隐匿性肺结核，呼吸道真菌和病毒感染的患者，吸入皮质激素的必要性和剂量需重新评估。

使用高剂量 β_2 -受体激动剂可能会导致严重低钾血症。同时使用可导致低钾血症的药物或能促进低钾血症的药物，诸如黄嘌呤衍生物、类固醇和利尿药，可能会增加 β_2 -受体激动剂产生低钾血症的可能性。变化使用缓解性支气管扩张剂的非稳定型哮喘患者，在急性严重哮喘时，应特别小心，因低氧和其它情况可加重低钾血症引起的不良反应的风险，在这些情况下，建议要监测血钾浓度。

和所有的 β_2 -受体激动剂一样，对糖尿病患者需要增加对血糖的控制。

本品含有乳糖（<1毫克/吸）。此剂量对乳糖不耐受病人通常不会有问题。辅料乳糖含有少量的牛乳蛋白质，可导致过敏反应。

对驾驶和操作机器能力的影响：

本品对驾驶和操作机器能力无或仅有可忽略的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

对于本品或同时使用福莫特罗和布地奈德，没有有关孕妇使用的临床资料。一项来自小鼠的胚胎研究数据表明，没有证据表明复方制剂会产生附加的影响。

怀孕期妇女使用福莫特罗还没有充分的资料。动物试验显示，在很高的全身暴露量时，福莫特罗对生殖有不良反应。

从大约2000名怀孕期妇女的数据表明，吸入布地奈德没有增加致畸的危险性。动物试验显示糖皮质激素可致畸。在使用推荐剂量下，这种情况与人的相关性不大。

动物试验也已证实出生前过量（但低于致畸剂量范围）接触糖皮质激素，增大了子宫内的发育迟缓、成年时心血管疾病和糖皮质激素受体密度、神经质更新和行为的永久性改变风险。

在怀孕期，本品仅被用于益处大于潜在危险时。应使用能适当控制哮喘的最低有效剂量的布地奈德。

布地奈德可分泌到乳汁，然而，治疗剂量的布地奈德对乳儿不会产生影响。尚不清楚福莫特罗能否进入人乳汁。在大鼠，小剂量的福莫特罗在母乳中能检测到。仅在母亲的预期利益大于对小孩的可能的危险时才可将本品用于哺乳期妇女。

【儿童用药】

见【用法用量】

【老年用药】

见【用法用量】

【药物相互作用】

药代动力学的相互作用

布地奈德的代谢转化受其他由CYP P450 3A4代谢的底物（如依曲康唑，利托那韦）的影响。同时使用这些CYP P450 3A4强抑制剂可能会增加血浆布地奈德水平。尽量避免同时使用这些药物，除非用药的益处超过对于机体影响的风险。如果病人正在使用CYP3A4强抑制剂，不推荐使用本品的维持、缓解治疗。

药效动力学的相互作用

β -受体阻滞剂能减弱或抑制福莫特罗的作用。本品不应与 β -受体阻滞剂（包括滴眼液）一起使用，除非有充足的理由。

同时与奎尼丁、丙吡胺、普鲁卡因胺、吩噻嗪、抗组胺药（特非那定）、单胺氧化酶抑制剂和三环类抗抑郁药使用可延长QTc—间期，并增加室性心律不齐的危险。

另外，左旋多巴，左甲状腺素，催产素和酒精也可损害心脏对 β_2 -拟交感神经药的耐受性。

同时与单胺氧化酶抑制剂合用，包括特性相似的物质，如哌喃唑酮和丙卡巴肼，可能会突然引起高血压反应。

患者同时接受卤代烃麻醉时，发生心律不齐的危险增高。

同时使用其他 β -肾上腺素药物有潜在的协同作用。

对于正在使用洋地黄毒苷的病人，低钾血症可使其发生心律失常的可能性增加。

没有观察到布地奈德和福莫特罗与任何其他治疗哮喘的药物间有相互作用。

【药物过量】

福莫特罗过量很可能导致 β_2 -受体激动剂的典型表现：震颤、头痛、心悸。单个病例报告的症状有心动过速、高糖血症、低钾血症、QTc延长、心律失常、恶心和呕吐。可给予支持治疗和对症治疗。急性支气管阻塞病人在3小时内使用90微克剂量并无安全问题。



AstraZeneca



Schawk Job No.: 302218-A02

Date: 22-09-11

Ops Component Code: 6804677.77

Drawing Ref: AZL010/A

Pharma Code: 5409

Description: Symbicort 160ug Leaflet:

Professional CN

Printable Colours:



Non Print:



Text area
for artwork



Bar prints 100mm @ 100%

布地奈德急性过量时，即使剂量很大，也不会有临床问题。长期使用可能会出现肾上腺皮质激素的全身作用，如肾上腺皮质功能亢进和肾上腺皮质功能抑制。

若因药物中福莫特罗部分过量导致本品治疗中止，应考虑提供相应的吸入糖皮质激素治疗。

【临床试验】

1. 哮喘

本品维持治疗临床疗效

成人临床试验表明，布地奈德中加入福莫特罗，可改善哮喘症状和肺功能，减少病情加重。在一项为期12周的研究中，本品对肺功能的作用与布地奈德和福莫特罗分别使用的效果等效，但优于单独使用布地奈德。所有的治疗组都按需使用短效 β_2 -肾上腺素受体激动剂。抗哮喘作用并不随使用时间的延长而减弱。

本品维持、缓解治疗的临床功效

12076名哮喘病人参加了为期6或12个月的5个双盲的观察临床疗效与安全性的试验中（其中4447名病人被随机分配到本品的维持、缓解治疗方法中），入选病人为使用糖皮质激素仍有哮喘症状的病人。

在所有的5个试验中，本品的维持、缓解疗法和所用对照组相比，在减少哮喘严重发作中都具有统计学意义和临床意义。其中包括比较与本品较高维持剂量加上特布他林作为缓解药的试验（735试验），和比较相同维持剂量的本品加上福莫特罗或特布他林作为缓解药的试验（734试验）（表1）。在735试验中，肺功能，症状缓解及缓解药使用在各治疗组相似。在734试验中，与两个对照相比，症状和缓解药使用都减少了，并且肺功能得到了改善。综合5个试验结果，接受本品维持、缓解疗法治疗的患者，在57%的治疗日没有使用缓解药。随着时间延长，没有出现耐受现象。

表1 在临床试验中严重加重的总结

试验号 试验时间	治疗组	病例数	严重加重 ^a	
			事件	事件/患者年
试验 735 6个月	本品（Symbicort）160/4.5 μ g，2次/天 + 按需	1103	125	0.23 ^b
	本品(Symbicort) 320/9 μ g，2次/天 + 特布他林(terbutaline) 0.4 mg 按需	1099	173	0.32
	沙美特罗(Salmeterol)/氟替卡松(fluticasone) 2 x 25/125 μ g 2次/天+特布他林(terbutaline) 0.4 mg 按需。	1119	208	0.38
试验 734 12个月	本品(Symbicort)160/4.5 μ g bd + 按需	1107	194	0.19 ^b
	本品(Symbicort) 160/4.5 μ g bd +福莫特罗 (formoterol) 4.5 μ g 按需	1137	296	0.29
	本品(Symbicort) 160/4.5 μ g bd +特布他林(terbutaline) 0.4 mg 按需	1138	377	0.37

^a 住院治疗/急诊治疗或者口服类固醇治疗

^b 相对于两个对照组，加重率的减少都是具有统计学意义的(P value <0.01)

在另两个试验中，对于由于严重的哮喘症状而寻求医疗的病人，本品能快速有效的缓解支气管收缩，效果与沙丁胺醇和福莫特罗相似。

2. COPD

在两项12个月的研究中，对患有严重的COPD的患者的肺功能和病情加重（定义为口服类固醇激素和/或抗生素和/或住院治疗的过程）的速度进行了评价。入组研究时FEV1中位数为预期正常值的36%。患者在服用本品后（如上定义）每年平均的病情恶化人数较单独服用福莫特罗或者安慰剂的显著减少（平均速度为1.4，而安慰剂/福莫特罗组为1.8-1.9）。在12个月中，每个患者口服皮质类固醇激素的平均天数在本品组有轻度的减低（7-8天/患者/年，而安慰剂和福莫特罗组分别为11-12天和9-12天）。对于肺功能参数的改变而言，例如FEV1，本品的作用效果并不比单独使用福莫特罗强。

【药理毒理】

药理学

本品含有福莫特罗和布地奈德两种成份，通过不同的作用模式在减轻哮喘的加重方面有协同作用。两种成份的作用机制分别如下：

布地奈德

布地奈德是糖皮质激素，可减轻哮喘症状，延缓病情加重。吸入布地奈德的严重不良反应比全身性应用少。布地奈德抗炎作用的详细机制尚不清楚。

福莫特罗

福莫特罗是一个选择性 β_2 -肾上腺素受体激动剂，具有舒张支气管平滑肌，缓解支气管痉挛的作用。支气管扩张作用与剂量相关，1-3分钟内起效，单剂量至少可维持12小时。

毒理研究

重复给药毒性:

在大鼠和大进行了布地奈德和福莫特罗微球化干粉与乳糖混合物（组成与本品相同）为期3个月的吸入毒性研究，所观察到的效应为糖皮质激素和 β_2 受体激动剂的作用。

大鼠每天经鼻吸入布地奈德和福莫特罗的混合物，剂量分别为51和2.7 μ g/kg，可以观察到体重增加幅度下降，白细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞数减少，以及淋巴组织萎缩，上述作用均为糖皮质激素的作用。在混合药物研究中未见明显的与福莫特罗相关的作用。

犬每天给予布地奈德和福莫特罗混合物，吸入剂量分别为50和2.7 μ g/kg，观察到糖皮质激素和 β_2 受体激动剂作用：糖皮质激素作用包括ACTH调节的皮质醇释放抑制以及胸腺萎缩；与福莫特罗治疗相关的轻到中度窦性心动过速。

布地奈德

遗传毒性:

在6种不同的试验系统，包括：Ames沙门氏菌/微粒体平板试验、小鼠微核试验、小鼠淋巴瘤试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、黑腹果蝇伴性隐性致死试验和大鼠肝细胞培养的DNA修复分析中，布地奈德无致突变作用。

生殖毒性:

大鼠皮下给予布地奈德80 μ g/kg（按 μ g/m²计算，约相当于人每天吸入最大推荐剂量），布地奈德对大鼠生育力无影响。但皮下给予剂量达20 μ g/kg及以上（按 μ g/m²计算，低于人每天吸入最大推荐剂量）时，布地奈德可导致母体产前生存能力和胎鼠在出生时和哺乳期内的生存能力下降，并伴随母体大鼠体重增长下降。给予剂量为5 μ g/kg（按 μ g/m²计算，低于人每天吸入最大推荐剂量）时，未见上述作用。

致癌性:

在小鼠和大鼠体内进行了经口给药的长期研究，以评价布地奈德的潜在致癌性。

SD大鼠一项为期2年的研究中，经口给予布地奈德剂量为50 μ g/kg（按 μ g/m²计算，低于人每天吸入最大推荐剂量），布地奈德可引起雄性大鼠的神经胶质瘤发生率显著升高，具有统计学意义。雄性大鼠和雌性大鼠分别给予剂量25和50 μ g/kg（按 μ g/m²计算，低于人每天吸入最大推荐剂量），未见致癌性。在应用Fisher大鼠和SD大鼠进行的两项为期为2年的附加研究中，经口给予布地奈德剂量为50 μ g/kg（按 μ g/m²计算，低于人每天吸入最大推荐剂量）时未引起神经胶质瘤。但对于雄性SD大鼠，经口给予剂量为50 μ g/kg的布地奈德时，肝细胞肿瘤的发生率显著上升，具有统计学意义。在上述两项研究中，同时给予的对照皮质激素（泼尼松龙和曲安奈德）亦表现出相似的结果。

在一项为期91周的小鼠研究中，经口给予剂量达200 μ g/kg（按 μ g/m²计算，约相当于人每天吸入最大推荐剂量），未表现出与布地奈德治疗相关的致癌性。

福莫特罗

遗传毒性:

在Ames沙门氏菌/微粒体平板试验、小鼠淋巴瘤试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠微核试验中，福莫特罗未表现出致突变作用。

生殖毒性:

雄性大鼠经口给予福莫特罗15 mg/kg（按 μ g/m²计算，约为人每天吸入最大推荐剂量7000倍），出现生育力和/或繁殖力下降。在雄性大鼠经口给药剂量为15 mg/kg的另一项单独研究中，出现睾丸小管萎缩、精子碎片以及附睾精液减少症。大鼠给予剂量为3 mg/kg（按 μ g/m²计算，约为人每天吸入最大推荐剂量1400倍），未见上述作用。雌性大鼠给予剂量达15 mg/kg时，未发现对繁殖力有影响。

致癌性:

在小鼠体内进行了经口给药的长期研究，在大鼠体内进行了吸入给药的长期研究，以评价富马酸福莫特罗的潜在致癌性。在一项CD-1小鼠为期24个月的致癌性研究中，经口给予福莫特罗剂量为0.1 mg/kg及以上（按 μ g/m²计算，约为人每天吸入最大推荐剂量20倍）时，可导致子宫平滑肌瘤发生率呈剂量相关性升高。

在SD大鼠的一项为期24周的致癌性研究中，在吸入剂量为130 μ g/kg（按 μ g/m²计算，约为人每天吸入最大推荐剂量60倍）时，发现卵巢系膜平滑肌瘤和子宫平滑肌瘤的发生率升高。给予剂量为22 μ g/kg（按 μ g/m²计算，约为人每天吸入最大推荐剂量10倍）时，未见肿瘤发生。

其它 β -激动剂亦表现出可使雌性啮齿类动物生殖道平滑肌瘤的发生率出现相似的升高。尚不清楚上述结果与人体用药的相关性。

【药代动力学】

吸收

本品及相应的单剂产品与布地奈德和福莫特罗分别全身给药是生物等效的。尽管如此，和单药相比，皮质醇抑制在使用本品的病人中有轻微增加。这种差别被认为对临床安全性没有影响。

没有证据表明布地奈德和福莫特罗有药代动力学的相互影响。

吸入单药成份的布地奈德和福莫特罗与吸入本品的药代动力学参数具有可比性。对布地奈德，在给予复方制剂时血浆浓度-时间曲线下面积轻微升高，吸收更快，血浆峰值浓度更高。对福莫特罗，在给予复方制剂时的血浆峰值浓度相似。

吸入布地奈德很快被吸收并在30分钟内血浆浓度达峰值。研究显示，布地奈德通过都保吸入后在肺内的沉积均值为输出剂量的32%-44%。全身生物利用度大约为输出剂量的49%。同样剂量下（80/4.5微克），6-16岁的儿童肺部沉积率的范围和成人一致，产生的血浆浓度未确定。

吸入福莫特罗很快被吸收并在10分钟内血浆浓度达峰值。研究显示，福莫特罗通过都保吸入后在肺内的沉积均值为输出剂量的28%-49%。全身生物利用度大约为输出剂量的61%。

分布和代谢

福莫特罗和布地奈德的血浆蛋白结合率大约分别为50%和90%，分布容积分别为4L/kg和3 L/kg。福莫特罗通过结合反应失活（可形成活性氧位去甲基和去甲酰胺代谢产物，但它们主要见于无活性的结合物）。布地奈德在通过肝脏的首过代谢中大约90%生物转化为低糖皮质激素活性代谢物。主要代谢产物6- β -羟-布地奈德和16- α -羟-泼尼松龙的糖皮质激素活性不到布地奈德的1%。在福莫特罗和布地奈德间，没有代谢相互作用或任何置换反应。

清除

福莫特罗的大部分剂量通过肝代谢转化并通过肾清除。吸入福莫特罗后，8%-13%的药物以原形从尿排出。福莫特罗的全身清除率高（大约1.4L/min），其终末清除半衰期平均为17小时。

布地奈德主要通过CYP3A4酶催化代谢后清除。布地奈德的代谢产物以游离的或结合的形式清除入尿。在尿液中，检测到的布地奈德原形几乎可以忽略。布地奈德的全身清除率高（大约1.2L/min），静脉给药后的血浆清除半衰期约4小时。

儿童的福莫特罗药代动力学资料尚无。在肾功能衰竭病人，布地奈德或福莫特罗的药代动力学特征尚无资料。在肝病患者，布地奈德和福莫特罗的暴露剂量可能会增高。

【贮藏】

贮藏温度应低于30°C。密闭保存。

【包装】

多剂量粉吸入器，1支/盒

【有效期】

24个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20040065

【批准文号】

160微克/4.5微克/吸，60吸/支：进口药品注册证号H20090773；

160微克/4.5微克/吸，120吸/支：进口药品注册证号H20090774。

【生产企业】

企业名称：AstraZeneca AB

生产地址：SE-151 85, Södertälje, 瑞典

中国联络处地址：上海市南京西路1168号中信泰富广场大厦43楼

中国联络处邮政编码：200041

中国联络处电话：021—52564555

中国联络处传真：021—52925199

质量投诉电话：0510-85220000，800 828 1755

免费医学咨询电话：800 820 8116

网址：www.astrazeneca.com

附：

都保使用指南:

都保是一种多剂量微量吸入器。当你用都保吸药时，药粉就会被带到肺部，所以重要的是，经吸嘴吸药时一定要用有力且深长的吸气。

在首次使用本品前，需要对都保装置进行初始化。

初始化的操作步骤如下：

- 1 旋松并拔出瓶盖，确保红色旋柄在下方。
 - 2 拿直都保，握住红色旋柄部分和都保中间部分，向某一方向旋转到底，再向其反方向旋转到底。在此过程中您会听到一次“咔嚓”声。
 - 3 重复步骤2一次。
- 在完成2，3；两个步骤后初始化即完成。
- 完成初始化后都保使用方法如下：
- 1 旋松并拔出瓶盖，确保红色旋柄在下方。（如图1）
 - 2 拿直都保，握住底部红色部分和都保中间部分，向某一方向旋转到底，再向反方向旋转到底，即完成一次装药。在此过程中，您会听到一次“咔嚓”声。（如图2）
 - 3 呼气，不可对着吸嘴呼气。
 - 4 轻轻地吧吸嘴放在上下牙齿之间，双唇完全包住吸嘴，用力且深长地吸气。（如图3）
 - 5 将吸嘴从嘴唇移开，屏气约5秒钟，然后呼气。
 - 6 若处方中需要多次吸入，重复步骤2-5。
 - 7 旋紧盖子。
 - 8 吸入药物后，必须用水漱口。

注意事项：

- 严禁对着吸嘴呼气。
- 每次用完后应旋紧盖子。
- 请勿拆装都保装置的任何部分。
- 由于药粉剂量很少，每次吸入时您可能感觉不到它，然而，只要您按照上述步骤操作，那么就能确保已吸入所需剂量。
- 请定期（每周一次）用干纸巾擦拭吸嘴。严禁用水或液体擦洗吸嘴外部。

剂量指示窗

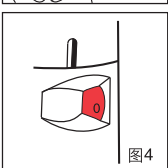
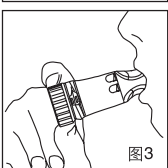
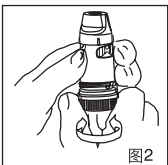
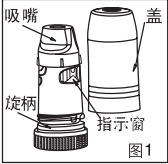
剂量指示窗告诉你吸入器中剩余多少剂量。每20吸有一个数字标示。

当红色记号0到达指示窗中部时，吸入器将不再给出正确的药量。该吸入器应被丢弃。你摇动吸入器所听到的声音不是药物产生的，而是干燥剂产生的。

图示4表明了吸入器应被丢弃的剂量指示窗的显示。

注意事项：

在您每次吸药后，用清水漱口，以降低出现真菌性口腔炎的可能性。



AstraZeneca



AstraZeneca

Schawk Job No.: 302218-A02
Date: 22-09-11
Ops Component Code: 6804677.77
Drawing Ref: AZL010/A
Pharma Code: 5409
Description: Symbicort 160ug Leaflet: Professional CN

Printable Colours:



Non Print:



Technical Info

Profile

Bar prints 100mm @ 100%