帝舒滿® 定量噴霧劑
Duasma® HFA 200
(Budesonide 200 mcg) Inhaler

3550

衛署藥製字第 057770 號

成分
每一定量噴霧液含：
budesonide (16,17-butylidene dioxypregna-1,4-diene-11β 21-diol 3,20-dione) 200微公克

性質
DUASMA係吸入性皮質類固醇，是治療氣喘有效的抗發炎藥物，研究證實budesonide可有效地改善肺部功能，減低呼吸道過度反應的現象，減少症狀及減低惡化的機率，並改善生活品質。
皮質類固醇對於氣喘的作用機轉尚未完全瞭解，可能是糖皮質類固醇與cytosolic接受體結合，造成接受體複合物結構改變，而這複合物會與標的基因的promoter-enhancer region上特定的部位結合，影響原標的基因的轉錄作用。
重要的藥理學機轉爲：妨礙IgE-binding，並阻礙arachidonic acid的代謝及leukotrienes及prostaglandins的合成，減少微血管通透性，抑制cytokine的產生及分泌，防止發炎細胞直接的轉移及活性化，及增加呼吸道平滑肌β接受體的反應。
氣喘患者使用budesonide預防治療十二小時後，抗原所造成的延遲過敏反應明顯的減少，但在預防治療一週或一個月後可得到加成的效果。與12小時或一週的預防治療對照，一個月的預防治療可顯著減少立即性過敏反應。
以吸入性budesonide治療6週後(800微公克，一天二次)，可減少氣管對於組織胺、運動及因乾燥空氣引發正常碳酸血的換氣過度現象的各種反應。吸入性budesonide對adenosine 5'-monophosphate所誘發的支氣管收縮比sodium-metabisulfite所誘發的支氣管收縮具更大的效用。
以吸入性budesonide治療剛診斷爲氣喘的成人三個月，可以改善肺功能及支氣管的過度反應，而且對於改善支氣管上皮細胞之異常化及減少呼吸道之發炎比β-agonist藥物更爲有效。

藥動學
尚未證實是在肺部代謝，可能完全由腸胃道吸收，因爲大半先經肝臟代謝，所以口服之後全身的可用率只有大約11%。經口吸入budesonide 500微公克後，血中濃度爲2 nmol/L，最高血中濃度大約在吸入後5 - 10分到達，Budesonide主要與血漿中蛋白結合而非transcortin，結合比爲86%到90%。分佈體積很大(靜脈注射後達301 ± 42 L)，血漿半衰期近2小時，左旋立體異構物的半衰期比右旋立體異構物略長些。Budesonide的血中廓清率高(Cl = 9.04 L/hr/kg)，其代謝受抑制cytochrome P450系統的藥物影響的程度極小，在志願受試者的尿液中發現31.8 ± 7.5% budesonide，糞便中有15.1 ± 4.3%，嚴重肝硬化或甲狀腺功能不足的病人，budesonide全身的生體可用率可能增加。
Budesonide會通過小鼠胎盤，而人類方面尚無這方面資料。
尚無budesonide分泌於人類母乳的資料。Budesonide在幼兒的代謝較快。

適應症
支氣管氣喘

用法與用量
本藥需由醫師處方使用。
劑量
成人及大於12歲的孩童：
起始劑量爲每天400到1600微公克，分成2到4次投與。維持劑量通常爲200到400微公克，一天二次，有些病人可能必須長期或短期使用較高的劑量(最高每天用量可爲1600微公克)，所需的劑量應該依據症狀，支氣管擴張劑的使用，特別是嚴重病例的最高吐氣流量，評估氣喘控制效果後來個別調整。
6到12歲孩童：
兒童在嚴重氣喘期間及當正減少或停用口服皮質類固醇時，DUASMA的起始劑量爲每天200 - 400微公克，分二次投與，每次吸入100 - 200微公克。
維持劑量依個人而定，爲必須維持病人無症狀發生的最低劑量。對於穩定性氣喘，一天投與二次通常是足夠的。
較高劑量DUASMA治療時，不可以突然停藥，需逐漸降低劑量的方式停藥，尤其是較嚴重的病人。
病人併用吸入性支氣管擴張劑時，應於使用DUASMA前幾分鐘，先使用支氣管擴張劑，以增加藥物滲透入支氣管枝並且減少局部副作用，例如咳嗽的發生。
當劑量超過800微公克時，建議使用輔助器，因爲這種方式會降低全身性的吸收，且可改善藥物在肺部的沈積量。
用法
正確的操作定量噴霧裝置是治療成功的必須條件。
第一次使用定量噴霧器之前，應先搖動定量噴霧器後將噴霧罐底部壓二次。使用方法有下列兩種，請擇一使用：
<u>未使用輔助器：</u>
1. 移開護蓋。
2. 每次使用前必須充分搖動噴霧器(如圖1.)


(圖1)


(圖2)

3. 用力吐氣。
4. 如圖2.所示，拿穩定量噴霧器，雙唇咬著口含器，容器的底部與標籤上的箭頭朝上。
5. 儘可能地深深吸氣，同時穩定地壓一下容器底部，這時會釋出一個定量噴霧液。盡量屏住呼吸數秒鐘，然後自口中移去含口器後呼氣。
6. 使用後蓋上護蓋。
7. 如果未使用輔助器投與DUASMA，建議每次投與後充分地漱口。

<u>使用吸入輔助器之方法：</u>
1. 移去保護蓋。



2. 將吸入輔助器較粗一邊與噴霧液含口器連接。



3. 將蓋子與吸入輔助器較細一邊連接。



4. 上下搖動噴霧罐，同時確定上述連接處是否緊密。



5. 以食指緊壓噴霧罐之底部，按壓次數請依醫師指示，並確認有藥物噴出在輔助器內。



6. 先呼氣然後除去護蓋並立刻以正常呼吸速度從吸入輔助器之一端吸入。



7. 閉氣至少5-10秒鐘，以確保噴霧液沉積在支氣管而不會立即被呼出去。
移去吸入輔助器，慢慢呼氣。當噴霧器被鬆開時，應立即吸入，否則噴霧液的粒子會迅速地沉積在輔助器的內壁而不能再被吸入。如處方的劑量要噴一次以上，則重複前述第3、4、5、6、7的步驟。蓋回護蓋。
吸入輔助器請經常以溫水及清潔劑或肥皂清洗。並立即風乾。
含口器及輔助器使用後，應經常以溫水及清潔劑或肥皂清洗以保持清潔，之後再充分沖洗並小心地乾燥。
容器係加壓器，絕不可強行打開或暴露於50°C以上的溫度。容器是不透明，無法看見內容物何時用完，但是如果仍有液體存在，只要搖動一下容器就能知道。

禁忌
對budesonide或其賦形劑過敏。
中度到重度的支氣管擴張。

特別注意
必須教導病人，吸入性皮質類固醇是控制呼吸道發炎的預防性藥物，其開始作用的時間較慢，即使在無症狀時也要定期使用。吸入性類固醇只有輕微的急性支氣管擴張作用，所以DUASMA不能做爲急性氣喘發作時的治療。急性發作伴隨著黏液黏度增加及黏液塞住呼吸道時，可能需要口服皮質類固醇來做輔助性治療。
以吸入性budesonide取代口服糖皮質類固醇治療病人時，應該考量下列因素：
這些病人可能腎上腺皮質素偏低，在口服與吸入性類固醇併用大約10天後，再逐步地減少口服全身性類固醇的使用，停藥過快可能造成氣喘控制不良，停止全身性類固醇治療之後，下視丘-腦下垂體-腎上腺軸功能的恢復可能要持續數月，此時，患者在創傷，手術，感染或其他生理壓力狀態下可能發生腎上腺不足，在這些狀況下，若重度氣喘發作，應馬上恢復全身性類固醇治療，因爲全身性類固醇作用的減低，有些患者可能會增加其他過敏疾病如鼻炎及濕疹的發生。病患也可能發生疲勞，頭痛，肌肉關節疼痛，疲憊，憂鬱，抑鬱，偶而會有噁心及嘔吐，這時必須暫時恢復全身性類固醇的治療。
糖皮質類固醇可能會掩飾感染的症狀，應謹慎注意病患是否有病毒感染如水痘及呼吸系統是否有未治療的眞菌和細菌感染。對這些病例，應該迅速給予適當的抗感染治療，使用吸入性皮質類固醇須小心評估，當使用的益處大於危險性時才可使用。對於非開放型結核病的作用未知。
因細菌感染而惡化的氣喘通常以適當的抗生素來治療，也可能增加budesonide的劑量來控制。
對血中凝血酵素過少者，乙醯水楊酸併用類固醇需小心。
醫師應詢問患者是否以前有使用類固醇。
吸入性皮質類固醇可能發生全身性副作用，特別是在長期高劑量下。
全身性副作用包括腎上腺皮質機能亢進或下視丘-腦下垂體-腎上腺軸的功能受到抑制、孩童和青少年的生長遲滯、骨骼的礦物質密度降低、內障和青光眼。
所以，應調整吸入性皮質類固醇的劑量至能維持有效控制氣喘的最低劑量。
建議接受吸入性皮質類固醇長期治療的孩童，要定期監測身高。若生長緩慢，應檢討吸入性皮質類固醇的劑量，如可能，則降低吸入性皮質類固醇的劑量至能維持有效控制氣喘的最低劑量。
DUASMA可能會抑制免疫系統而使病人較易被感染。應小心避免感染水痘和麻疹，亦應小心何機性感染的可能。
使用於糖尿病、骨質疏鬆、消化性潰瘍疾病、未被治療的全身性或局部性感染(例如結核病)的患者，應謹慎小心。
肝功能障礙會影響budesonide之代謝，應小心使用。

藥物交互作用
與口服或靜脈注射之類固醇同時使用，可能增強效力及增加全身性副作用。
與beta-2擬交感神經作用藥併用時，可能會增加beta-2 agonist的反應。
CYP3A3/4 inhibitors:
這類藥物可能會增加budesonide之血漿濃度和/或毒性(這類藥物例如：ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir, cyclosporine, ethinylestradiol, troleandromycin, clarithromycin, cimetidine, diltiazem, indinavir)。
CYP3A3/4 inducers:
這類藥物可能會減低budesonide之血漿濃度和/或毒性(這類藥物例如：carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampin)。
Cimetidine:
會降低budesonide之廓清作用而增加其生體可用率。

懷孕及哺乳
Budesonide對於懷孕動物的胎兒會造成發育不正常，對於人類尚不知，但是在懷孕期間應避免使用，除非有迫切需要的理由，在動物實驗中發現budesonide會通過胎盤。
若母親使用類固醇有相當的劑量時，應觀察其新生嬰兒是否有皮質素低下的情況。
糖皮質類固醇分泌於乳汁中，雖然budesonide沒有這樣的資料，但budesonide應與其類似，也會分泌於乳汁，哺乳婦使用DUASMA時應該小心地評估其危險性及益處。

副作用
免疫系統障礙：
過敏反應、急性過敏反應。
內分泌障礙：
下視丘-腦下垂體軸被抑制和腎上腺皮質機能過高、孩童和青少年的生長速度遲滯。
精神障礙：
侵略性、精神病、在孩童出現行爲問題、易受刺激、神經質、不安、憂鬱。
眼睛障礙：
白內障、青光眼、眼球內壓上升。
皮膚及皮下組織障礙：
搔癢症、蕁麻疹、皮疹、皮膚炎。
骨骼肌肉、結締組織及骨骼障礙：
骨質密度降低。
最常見的副作用爲喉部輕微刺激，咳嗽及可逆性的聲音沙啞，這些副作用可能因使用輔助器而改善，異味及喉嚨乾燥極罕見。
口腔及喉部的念珠菌病可能發生，特別是併用口服類固醇或抗生素時，大部份病人的這類副作用以局部抗黴菌藥治療即可，不需停止DUASMA的治療。使用吸入輔助器可減少本藥在口咽部的沈著，或在每次吸入使用後以清水漱口，這些應會降低這類副作用的發生率。劑量爲一天二次時，較少發生黴菌感染。
不規則支氣管收縮可能發生。
少見頭痛及噁心。在budesonide治療期間，有時發生疲倦、口渴及腹瀉。極少病例發生與使用局部類固醇有關的皮膚反應(蕁麻疹，發疹，皮膚炎等)。
與其他糖皮質類固醇相同，Budesonide也曾發生精神方面的副作用如神經質，不安及抑鬱，也曾被報告肺部嗜伊紅血球增多。

過量
許多病例偶而過量而未出現明顯的症狀，但血漿中腎上腺皮質素會減少。
高劑量會增加感染的危險。
經常性的過量會造成腎上腺皮質機能亢進及下視丘-腦下垂體-腎上腺功能受到抑制，降低劑量及停藥這些反應將會中止，然而HPA-axis的功能恢復過程慢，所以在這段期間若生理有明顯症狀(嚴重感染，創傷，外科手術等)，可以使用全身性類固醇來做補充性治療。

毒性
小鼠口服的LD50大於800mg/kg bw，雄性大鼠則爲400 mg/kg bw。
大鼠及狗的吸入治療研究長達12個月，劑量爲0.005到0.2 mg/kg bw時會發生典型的全身性類固醇副作用，如淋巴球及白血球減少，嗜中性白血球增加，腎上腺、胸腺、脾、肝臟的重量減少，而肺系統並未受損，重複劑量研究以其他投與途徑(口服，皮下注射)進行，證實了之前所提的毒性範圍。
大鼠及兔子的生殖研究，以吸入或皮下注射給藥後發生胎兒在子宮內成長遲緩(皮下注射劑量4.3 μg/kg bw)，流產，新生兒太小及胎兒不正常，皮下注射劑量爲21.6 μg/kg bw時，主要發生骨骼畸形，骨骼畸形已知爲糖皮質類固醇的副作用。
由Ames研究及小鼠的微核測試(micronucleus test)，顯示budesonide不會造成基因突變。
當小鼠口服加入飲用水之budesonide，劑量達200 μg/kg bw 91週後，並未出現致癌現象。
在以大鼠爲對象口服藥物104週的致癌性試驗中，發現當劑量在25 μg/kg bw以上，會增加肝腫瘤的罹患率。由以三種類固醇(budesonide, prednisolone及triamcinolone acetonide)在雄性大鼠體內所做的試驗，已確認地指出這種毒性作用爲糖皮質類固醇所共有。

請存放於30°C以下及兒童伸手不及處！

委託者
益得生物科技股份有限公司
臺北市內湖區內湖路一段392號11樓

製造廠
健喬信元醫藥生技股份有限公司健喬廠
新竹縣新竹工業區工業一路6號

SLT9350C