

核准日期:

修改日期:

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂说明书

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: 氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂

英文名称: Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate Nasal Spray

汉语拼音: Danzhuositing Futikasong Bipenwuji

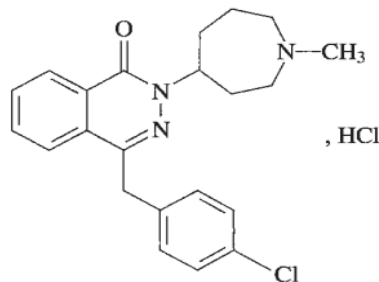
【成份】

本品为复方制剂, 其活性成份为盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松。

盐酸氮草斯汀

化学名称: (±)4-(4-氯苄基)-2-(六氢-1-甲基-1*H*-氮杂草-4-基)-1(2*H*)-2, 3-二氮杂萘酮盐酸盐。

化学结构式:



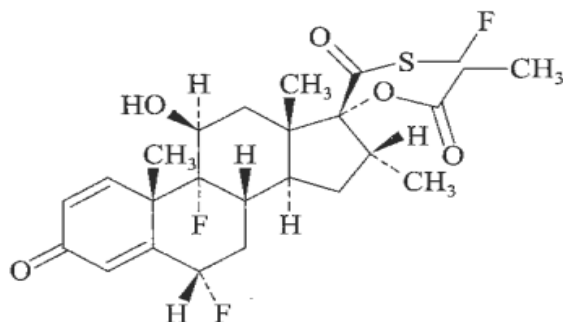
分子式: $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$

分子量: 418.37

丙酸氟替卡松

化学名称: 6 α , 9 α -二氟-17-[(氟甲基)硫代]甲酰基]-11 β -羟基-16 α -甲基雄甾-1, 4-二烯-3-酮-17 α -基丙酸酯。

化学结构式:



分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

辅料：依地酸二钠、甘油、微晶纤维素-羧甲基纤维素钠、聚山梨酯 80、苯扎氯铵、苯乙醇、纯化水

【性状】

本品内容物为白色的混悬液，揿压阀门，药液即呈雾状喷出。

【适应症】

用于缓解成人和 12 岁及以上儿童鼻内抗组胺药或糖皮质激素单药疗法效果不佳的中度至重度季节性和常年性变应性鼻炎，可伴或不伴有眼部症状。

【规格】

每瓶 120 喷，每喷含盐酸氮萘斯汀 137μg 和丙酸氟替卡松 50μg。

【用法用量】

推荐剂量：

本品的推荐剂量为每侧鼻孔 1 喷（137 μg 盐酸氮萘斯汀和 50 μg 丙酸氟替卡松），每日两次。

重要给药说明：

- 本品仅通过鼻内途径给药。
- 每次使用前轻轻振摇药瓶。
- 避免将本品喷入眼睛。如果喷入眼睛，应用水冲洗眼睛至少 10 分钟。

使用说明

启喷：

使用前充分翻转、振摇药瓶 5 秒钟，然后取下防护盖。在首次使用前，必须先弃去 6 喷，使药液泵填充以至喷出均匀喷雾。如本品已超过 7 天未使用，必须先弃去 1 喷后再使用。

使用喷雾剂：

使用前充分翻转、振摇药瓶 5 秒钟，然后取下防护盖。

擦去鼻涕，保持略低头的姿势，然后朝每个鼻孔各喷 1 次混悬液(参见附图)。

使用后，擦净喷嘴，然后盖上防护盖。



【不良反应】

以下临床重要不良反应的相关描述见本说明书的其他章节：

- 嗜睡[见注意事项]
- 鼻腔局部反应，包括鼻衄、鼻溃疡、鼻中隔穿孔、伤口愈合不良和白色念珠菌感染[见注意事项]
- 青光眼和白内障[见注意事项]
- 免疫抑制和感染风险[见注意事项]
- 肾上腺皮质功能亢进和肾上腺抑制，包括生长迟缓[见注意事项、特殊人群用药]

临床试验经验

由于临床试验在不同条件下进行，因此不同药物在临床试验中的不良反应发生率不能直接进行比较，且临床试验中的发生率也不能反映临床实践中的发生率。

成人和12岁及以上青少年：成人和12岁及以上青少年的安全性数据来源于3项为期2周的双盲、安慰剂对照临床试验，总结了853例季节性变应性鼻炎患者（12岁及以上；36%为男性，64%为女性）氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂的暴露情况。3项临床试验的人种分布为：白人占80%、黑人占16%、亚洲人占2%，其他人种占1%。

在3项为期2周的安慰剂对照临床试验中，3411例季节性变应性鼻炎患者接受

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂、盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂、丙酸氟替卡松鼻喷雾剂或安慰剂治疗，每侧鼻孔1喷，每日两次。对照药物盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松所使用的喷雾装置与氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂相同。总体而言，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂治疗组中不良反应的发生率为16%，盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂组为15%，丙酸氟替卡松鼻喷雾剂组为13%，安慰剂组为12%。其中氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组和安慰剂组均有1%的患者因不良反应而停药。

表1提供了季节性变应性鼻炎对照临床试验中氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组报告频率≥2%且高于安慰剂组的不良反应。

表1.成人和青少年季节性变应性鼻炎患者2周安慰剂对照试验中氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组发生率≥2%且高于安慰剂组的不良反应

	每侧鼻孔1喷，每日两次			
	氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂 (N=853) *	盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂 (N=851)	丙酸氟替卡松鼻喷雾剂 (N=846)	溶媒安慰剂 (N=861)
味觉障碍	30 (4%)	44 (5%)	4 (1%)	2 (< 1%)
头痛	18 (2%)	20 (2%)	20 (2%)	10 (1%)
鼻衄	16 (2%)	14 (2%)	14 (2%)	15 (2%)

*安全性人群 N=853，意向治疗人群 N=848

在上述试验中，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂（6/853）和溶媒安慰剂（1/861）组患者中嗜睡的报告率均<1%[见注意事项]。

成人和 12岁及以上青少年的长期（12个月）安全性试验：

在成人和12岁及以上青少年的一项12个月、开放性、阳性对照、长期安全性试验中，404例常年性变应性鼻炎或血管运动性鼻炎患者接受氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂治疗（每侧鼻孔1喷，每日两次），207例患者接受丙酸氟替卡松鼻喷雾剂治疗（每侧鼻孔2喷，每日一次）。总体而言，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂治疗组中不良反应的发生率为47%，丙酸氟替卡松鼻喷雾剂组为44%。氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组最常报告的不良反应（≥2%）为头痛、发热、咳嗽、鼻充血、鼻炎、味觉障碍、病毒感染、上呼吸道感染、咽炎、疼痛、腹泻和鼻衄。在氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂治疗组中，7例患者（2%）发生轻度鼻衄，1例患者（<1%）发生中度鼻衄。在丙酸氟替卡松鼻喷雾剂治疗组中，1例患者（<1%）发生轻度鼻衄。没有患者发生重度鼻衄。进行了聚焦鼻腔检查，未观察到鼻溃疡或鼻中隔穿孔。氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂治疗组404例患者中的11例（3%）和丙酸氟替

卡松鼻喷雾剂治疗组207例患者中的6例（3%）因不良反应而终止试验。

上市后经验

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂或其中一种组分（氮草斯汀和氟替卡松）报告了以下自发性不良反应。由于这些反应是数量不确定的人群自愿报告的，因此基本不太可能可靠估计其频率或确定其与药物暴露的因果关系。

*心脏器官疾病：*房颤、心率加快、心悸

*眼器官疾病：*视物模糊、白内障、结膜炎、眼干和刺激、眼肿胀、青光眼、眼内压升高、视觉异常、干眼症

*胃肠系统疾病：*恶心、呕吐

*全身性疾病及给药部位各种反应：*酸痛和疼痛、用药部位刺激、胸痛、面部和舌水肿、疲劳、耐药

*免疫系统疾病：*速发严重过敏反应/类过敏反应，罕见情况下为重度超敏反应

*肌肉骨骼及结缔组织疾病：*生长抑制、骨质疏松

*各类神经系统疾病：*嗅觉和/或味觉障碍或丧失、头晕、不自主肌肉痉挛、感觉异常、嗅觉异常

*精神病类：*焦虑、意识模糊、紧张

*肾脏及泌尿系统疾病：*尿潴留

*呼吸系统、胸及纵隔疾病：*支气管痉挛、咳嗽、发音困难、呼吸困难、声嘶、鼻中隔穿孔、鼻部不适、鼻干燥、鼻疮、鼻溃疡、咽痛、咽干燥和刺激、声音改变、哮喘

*皮肤及皮下组织类疾病：*血管性水肿、红斑、面部肿胀、瘙痒、皮疹、荨麻疹

*血管与淋巴管类疾病：*高血压

【禁忌】

对本品活性成分或任一辅料过敏者禁用。

【注意事项】

嗜睡

在临床试验中，安慰剂对照试验中氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组部分患者（853例成人和青少年患者中的6例，416例儿童中的2例）报告了嗜睡[见不良

反应]。应警告患者在使用本品后不要从事需要完全精神警觉和运动协调的高危职业，如操作机器或驾驶机动车。避免本品与酒精或其他中枢神经系统抑制剂同时使用，因为可能发生进一步的警觉性降低和中枢神经系统功能受损[见药物相互作用]。

鼻腔局部反应

在为期2-52周的临床试验中，氮萘斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组患者中鼻衄发生率高于安慰剂组患者[见不良反应]。

鼻腔使用皮质类固醇后，患者报告了鼻溃疡和鼻中隔穿孔事件。在氮萘斯汀氟替卡松鼻喷雾剂临床试验中未观察到鼻溃疡或鼻中隔穿孔病例。

由于皮质类固醇对伤口愈合有抑制作用，近期有鼻溃疡、鼻部手术或鼻部创伤的患者应避免使用本品，直至愈合。

在丙酸氟替卡松鼻内给药的临床试验中，已发生过鼻部和咽部局部白色念珠菌感染。当发生此类感染时，可能需要适当的局部治疗并停止本品治疗。对于使用本品治疗数月或更长时间的患者，应定期检查是否存在念珠菌感染或其他鼻粘膜不良反应体征。

青光眼和白内障等眼部疾病

鼻用和吸入性皮质类固醇可能导致青光眼和/或白内障。因此，对于视力改变或有眼内压升高、青光眼和/或白内障病史的患者，需要进行密切监测。

在12个月对照研究中，通过眼内压测量和裂隙灯检查对612例12岁及以上常年性变应性或血管运动性鼻炎（VMR）青少年和成人患者的青光眼和白内障形成进行评价。在入组研究的612例患者中，405例随机接受氮萘斯汀氟替卡松鼻喷雾剂（每侧鼻孔1喷，每日两次），207例随机接受丙酸氟替卡松鼻喷雾剂（每侧鼻孔2喷，每日一次）。氮萘斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组中1例患者在第6个月时眼内压升高。此外，3例患者在第6个月时有后囊下白内障证据，1例患者在第12个月时（治疗结束）有后囊下白内障证据。丙酸氟替卡松组中3例患者在第12个月（治疗结束）时有后囊下白内障证据。

已有系统和局部使用皮质类固醇后出现中心性浆液性脉络膜视网膜病变（CSCR）的报道。

免疫抑制和感染风险

正在使用免疫系统抑制性药物（如皮质类固醇）的患者比健康个体更容易感

染。例如，在正在使用皮质类固醇的易感儿童或成人中，水痘和麻疹的病程可能更严重，甚至导致死亡。在未患这些疾病或未正确接种疫苗的儿童或成人中，应特别注意避免暴露。皮质类固醇给药剂量、途径和持续时间对播散性感染发生风险的影响尚不清楚。尚不清楚基础疾病和/或既往皮质类固醇治疗对风险的影响。如果暴露于水痘，可能需要使用水痘带状疱疹免疫球蛋白（VZIG）进行预防。如果暴露于麻疹，可能需要肌肉注射混合免疫球蛋白（IG）进行预防。（参见 VZIG 和 IG 的相应处方信息）如果发生水痘，可考虑抗病毒药物治疗。

活动性或静止期呼吸道结核感染、未经治疗的局部或全身真菌或细菌感染、全身性病毒或寄生虫感染或者眼部单纯疱疹患者应慎用皮质类固醇，因为这些感染可能恶化。

肾上腺皮质功能亢进和肾上腺抑制

当鼻用类固醇给药剂量高于推荐剂量，或者以推荐剂量用于易感个体时，可能出现全身性皮质类固醇效应，如肾上腺皮质功能亢进和肾上腺抑制。如果发生这种变化，应按照口服皮质类固醇治疗的公认停药程序应缓慢终止本品给药。鼻用皮质类固醇与其他吸入性皮质类固醇合并使用可增加肾上腺皮质功能亢进和/或 HPA 轴（hypothalamo-pituitary-adrenal）抑制的体征或症状风险。

用局部皮质类固醇替代全身皮质类固醇可伴有肾上腺功能不全体征，此外，部分患者可能出现撤退症状，如关节和/或肌肉疼痛、倦怠和抑郁。对于既往长期接受全身皮质类固醇治疗并转为接受局部皮质类固醇治疗的患者，应密切监测应激引起的急性肾上腺功能不全。在患有哮喘或其他需要长期全身皮质类固醇治疗的临床疾病的患者中，全身皮质类固醇剂量降低过快可能导致其症状重度恶化。

一般来说应降低鼻内氟替卡松制剂的剂量至保持有效控制鼻炎症状的最低剂量。比推荐剂量（参见【用法用量】）高的本品剂量，尚未进行测试。对于所有鼻内皮质类固醇药品，在合用其他任何形式的皮质类固醇治疗时，应考虑皮质类固醇的全身总体负荷。

使用细胞色素 P450 3A4 抑制剂

利托那韦和其他强效细胞色素 P450 3A4（CYP3A4）抑制剂可显著增加血浆丙酸氟替卡松暴露量，导致血清皮质醇浓度显著降低[见药物相互作用和临床药理学]。在上市后使用期间，曾有接受丙酸氟替卡松和利托那韦治疗的患者报告有临床意义的药物相互作用，导致全身性皮质类固醇效应，包括库欣综合征和肾

上腺抑制。因此，除非对患者的潜在获益超过全身皮质类固醇的副作用风险，否则应避免联合使用本品与利托那韦。

本品与其他强效 CYP3A4抑制剂（如酮康唑）联合使用时须谨慎[见药物相互作用和临床药理学]。

对生长的影响

对照临床研究表明，鼻用皮质类固醇可能导致儿童患者生长速度减慢。在缺乏 HPA 轴抑制的实验室证据的情况下观察到该效应，表明与一些常用的 HPA 轴功能检测相比，生长速度是衡量儿童患者全身皮质类固醇暴露的更敏感指标。尚不清楚鼻用皮质类固醇引起的生长速度减慢的长期影响，包括对最终成人身高的影响。尚未充分研究终止鼻用皮质类固醇治疗后是否有可能实现“追赶”生长。对于接受鼻用皮质类固醇治疗（包括氮萘斯汀氟替卡松鼻喷雾剂）的儿童患者，应定期监测其生长情况（例如，通过测距仪）。应权衡长期治疗对生长的潜在影响与临床获益以及替代治疗的风险/获益。

首过效应

本品发生广泛的首过效应，因此，严重肝病患者鼻用丙酸氟替卡松很可能会导致系统暴露量增加。这可能导致全身性不良事件的发生率增加。这些患者在用药时应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

根据妊娠女性使用本品的有限上市后经验数据，尚未发现任何药物相关的流产、出生缺陷或其他不良母体或胎儿结局风险。本品的单个组分已上市数十年。虽然妊娠期使用鼻用丙酸氟替卡松制剂的数据有限，但吸入性丙酸氟替卡松临床研究的数据并未表明不良母体或胎儿结局的风险增加。

尚未进行本品的动物生殖研究，但已进行了其单个组分（盐酸氮萘斯汀和丙酸氟替卡松）的动物生殖研究。在动物生殖研究中，盐酸氮萘斯汀经口给药剂量约为临床日剂量的10倍时，未发现对动物胎仔有害的证据。在器官形成期间，对妊娠小鼠、大鼠和兔经口给予盐酸氮萘斯汀，剂量等于或高于最大推荐人体每日鼻用剂量（MRHDID； 0.548 mg）的530倍时，产生发育毒性，包括结构异常、胚胎-胎仔存活率下降和胎仔体重下降。但鉴于动物/人剂量倍数较高，故认为上

述动物结果与妊娠女性的相关性可疑。

在动物生殖研究中，大鼠经鼻腔吸入丙酸氟替卡松后，胎仔体重下降，但在母体毒性剂量（按 $\mu\text{m}/\text{m}^2$ 计，低于 MRHDID）下未诱导致畸性。大鼠、小鼠和兔以母体毒性剂量（按 $\mu\text{m}/\text{m}^2$ 计，低于 MRHDID [200 μm]) 皮下注射丙酸氟替卡松后，观察到致畸性（皮质类固醇特征）、胎仔体重下降和/或骨骼变异（见数据）。皮质类固醇的经验表明，啮齿类动物比人类更容易发生皮质类固醇的致畸作用。

尚不清楚目标人群发生重大出生缺陷和流产的背景风险估计值。所有妊娠均存在出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国普通人群中，临床认定妊娠的重大出生缺陷和流产的背景风险估计值分别为2%-4%和15%-20%。

数据

动物数据： 盐酸氮萘斯汀：在器官形成期间给药的小鼠胚胎-胎仔发育研究中，在盐酸氮萘斯汀剂量约为成人 MRHDID 的610倍时（按 mg/m^2 计，母体口服剂量为68.6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ）时，观察到胚胎-胎仔死亡、结构异常（腭裂；短尾或无尾；肋骨融合、缺如或分支）、骨化延迟和胎仔体重下降，还引起母体毒性，表现为母体体重下降。在小鼠中，在剂量约为成人 MRHDID 的25倍时（按 mg/m^2 计，母体经口给药剂量为3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ），胎仔和母体均未受影响。

在器官形成期间（妊娠期第7-17天）给药的妊娠大鼠胚胎-胎仔发育研究中，在盐酸氮萘斯汀剂量约为成人 MRHDID 的530倍时（按 mg/m^2 计，母体经口剂量为30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ），观察到结构异常（少指和短指）、骨化延迟和骨骼变异，但未产生母体毒性。在盐酸氮萘斯汀剂量约为 MRHDID 的1200倍时（按 mg/m^2 计，母体经口给药剂量为68.6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ），观察到胚胎-胎仔死亡、胎仔体重下降和重度母体毒性。剂量约为 MRHDID 的55倍时（按 mg/m^2 计，母体经口给药剂量为3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ），胎仔和母体均未受影响。

在器官形成期间（妊娠期第6-18天）给药的妊娠兔胚胎-胎仔发育研究中，在盐酸氮萘斯汀剂量约为成人 MRHDID 的1100倍（按 mg/m^2 计，母体经口给药剂量为30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ）时，观察到流产、骨化延迟和胎仔体重下降以及重度母体毒性。剂量约为 MRHDID 的10倍时（按 mg/m^2 计，母体经口给药剂量为0.3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ），胎仔和母体均未受影响。

在妊娠晚期和哺乳期（妊娠第17天至哺乳期第21天）给药的妊娠大鼠出生前

后发育研究中，当母体剂量不超过 MRHDID 的大约530倍时（按 mg/m^2 计，母体剂量为 $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ ）时，盐酸氮草斯汀对幼仔发育未产生不良影响。

丙酸氟替卡松：在妊娠大鼠和小鼠胚胎-胎仔发育研究中，在整个器官形成期间进行皮下给药时，丙酸氟替卡松在两个种属中均具有致畸性。剂量约为 MRHDID 的5倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量为 $100 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ 时），在大鼠中观察到母体毒性，并观察到胎仔脐突出、体重下降和骨骼变异。剂量约为 MRHDID 的1倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量为 $30 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），大鼠胎仔和母体均未受影响。剂量约为 MRHDID 的1倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量为 $45 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），在小鼠胎仔中观察到上颌裂和胎仔骨骼变异。剂量约为 MRHDID 的0.4倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量为 $15 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），小鼠胎仔和母体均未受影响。

在器官形成期间经鼻腔吸入给药的妊娠大鼠胚胎发育研究中，在丙酸氟替卡松剂量约为 MRHDID 的1倍时（按 mg/m^2 计，母体经鼻腔吸入给药剂量为 $25.7 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），观察到母体毒性以及胎仔体重下降和骨骼变异，但未观察到致畸性证据。剂量约为 MRHDID 的0.25倍时（按 mg/m^2 计，母体经鼻腔吸入给药剂量为 $5.5 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），大鼠胎仔和母体均未受影响。

在整个器官形成期间进行皮下给药的妊娠兔胚胎-胎仔发育研究中，在丙酸氟替卡松剂量约为 MRHDID 的 ≥ 0.06 倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量为 $0.57 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），观察到母体毒性以及胎仔体重下降。剂量约为 MRHDID 的0.4倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量为 $4 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），1只胎仔出现上颌裂，表明存在明显的致畸性。剂量约为 MRHDID 的0.01倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量为 $0.08 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ），兔胎仔和母体均未受影响。

小鼠和大鼠皮下给药以及兔经口给药后，丙酸氟替卡松可穿过胎盘。

在妊娠晚期至分娩以及哺乳期间（妊娠期第 17 天至产后第 22 天）给药的妊娠大鼠的出生前后发育研究中，丙酸氟替卡松剂量不超过 MRHDID 的 2 倍时（按 mg/m^2 计，母体皮下给药剂量 $\leq 50 \mu\text{m}/\text{kg}/\text{天}$ ）时，未观察到幼仔体重下降，也未观察到对发育标志、学习、记忆、反射或生育力的影响。

哺乳

风险总结

尚未获得关于人乳汁中是否存在盐酸氮草斯汀或丙酸氟替卡松及其对母乳

喂养婴儿或产奶量影响的数据。在哺乳期女性接受本品治疗期间，应监测母乳喂养婴儿的拒乳体征（见临床注意事项）。丙酸氟替卡松可分泌至大鼠乳汁中。在人乳汁中曾检测到其他皮质类固醇。但以治疗剂量鼻内给药后，丙酸氟替卡松的血浆浓度较低，因此人乳汁中的浓度可能相应较低[见临床药理学]。应综合考虑母乳喂养对发育和健康的获益、母体对氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂的临床需求以及氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的潜在不良影响。

不良反应监测：对于接受本品治疗的哺乳期女性，应监测其母乳喂养婴儿是否出现与盐酸氮草斯汀苦味相关的可能拒乳体征。

【儿童用药】

不建议 12 岁以下儿童使用本品。

【老年用药】

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂临床试验中 ≥ 65 岁患者的数量较少，不足以确定这些患者的反应是否不同于年轻患者。报告的其他临床经验中未发现老年患者的反应与年轻患者存在差异。总体而言，考虑到老年人出现肝、肾或心脏功能降低以及出现伴随疾病或接受其他药物治疗的频率更高，因此老年患者的剂量选择应谨慎，通常先从剂量范围的下限开始。

【药物相互作用】

尚未开展正式的氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂药物相互作用研究。

中枢神经系统抑制剂

使用本品时，应避免同时服用酒精或其他中枢神经系统抑制剂，因为可能发生嗜睡和中枢神经系统功能受损。

细胞色素 P450 3A4

利托那韦（一种强效 CYP3A4 抑制剂）可显著增加丙酸氟替卡松水性鼻喷雾剂给药后丙酸氟替卡松的血浆暴露量，导致血清皮质醇浓度显著降低[见临床药理学]。在上市后使用期间，曾有接受丙酸氟替卡松和利托那韦治疗的患者报告有临床意义的药物相互作用，导致全身性皮质类固醇效应，包括库欣综合征和肾上腺抑制。因此，除非对患者的潜在获益超过全身皮质类固醇的副作用风险，否则应避免联合使用丙酸氟替卡松与利托那韦。

酮康唑（也是一种强效 CYP3A4 抑制剂）200 mg 多次给药达到稳态后单次经口吸入 1000 μm 丙酸氟替卡松，丙酸氟替卡松的血浆暴露量增加，血浆皮质醇

AUC 降低，但皮质醇的尿液排泄未受影响。

本品与酮康唑和其他已知的强效 CYP3A4 抑制剂联合给药时应谨慎。

【药物过量】

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂: 氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂中含有盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松；因此，下述与单个组分过量相关的风险也适用于氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂。

盐酸氮草斯汀: 尚未报告盐酸氮草斯汀过量。在接受该剂型治疗的成人中，急性盐酸氮草斯汀过量除嗜睡增加外，不太可能导致具有临床意义的不良反应，因为每瓶23 g 装氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂约含23 mg 盐酸氮草斯汀。如果发生药物过量，应采用一般支持措施。本品尚无已知解毒剂。

丙酸氟替卡松: 长期丙酸氟替卡松过量可能导致肾上腺皮质功能亢进的体征/症状[注意事项]。

根据动物实验结果，如发生口服药物意外过量，盐酸氮草斯汀可能造成中枢神经系统紊乱（包括嗜睡、混乱、昏迷、心动过速和低血压）。

应对这些症状对症处理。根据吞服药量，建议洗胃。尚无已知的解毒药。

【临床药理】

作用机制

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂: 氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂中含有盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松；因此，下述单个组分的作用机制也适用于氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂。这些药物代表两种不同类别的药物（组胺 H1受体拮抗剂和合成皮质类固醇）。

盐酸氮草斯汀: 盐酸氮草斯汀是一种咪唑酮类衍生物，在离体组织、动物模型和人体中表现出组胺 H1受体拮抗剂活性。氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂中的盐酸氮草斯汀为外消旋混合物，在体外研究中未观察到对映异构体之间的药理学活性差异。主要代谢产物去甲基氮草斯汀也具有 H1受体拮抗剂活性。

丙酸氟替卡松: 丙酸氟替卡松是一种具有抗炎活性的合成三氟皮质类固醇。在人糖皮质激素受体系统克隆中进行体外剂量效应研究，结果表明结合和基因表达的半数效应浓度分别为 1.25 nM 和 0.17 nM。在这些试验中，丙酸氟替卡松的效力是地塞米松的 3-5 倍。人 McKenzie 血管收缩试验的数据也支持其具有强效糖皮质激素活性。这些结果的临床意义尚不清楚。

尚不清楚丙酸氟替卡松影响变应性鼻炎症状的确切机制。已证明皮质类固醇对多种炎症细胞类型（如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞）和介质（如组胺、类花生酸、白三烯和细胞因子）具有广泛作用。

药效学

心脏电生理学： 在一项安慰剂对照试验（95例变应性鼻炎患者）中，无证据表明盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂（每侧鼻孔2喷，每日两次，持续56天）对心脏复极化（心电图校正 QT 间期[QTc]）有影响。氮草斯汀4 mg 或8 mg 每日两次或多次口服给药后，QTc 的平均变化分别为7.2 msec 和3.6 msec。

在相互作用研究中评价了同时口服盐酸氮草斯汀和红霉素或酮康唑对心脏复极化的影响。根据对系列心电图的分析结果，这些药物对 QTc 无影响。

药代动力学

吸收

每鼻孔两喷鼻腔内给药本品后（548 µg 盐酸氮草斯汀和 200µg 丙酸氟替卡松），测得氮草斯汀的血浆峰浓度(C_{max})平均值(±标准偏差)为 194.5±74.4 pg/mL，测得丙酸氟替卡松的数据为 10.3±3.9 pg/mL，氮草斯汀的平均总体暴露水平（AUC）为 4217±2618 pg/mL*hr，及氟替卡松为 97.7±43.1 pg/mL*hr。单剂给药的氮草斯汀达峰时间（t_{max}）为 0.5 小时，丙酸氟替卡松为 1.0 小时。

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂鼻内给药后，氮草斯汀的全身生物利用度与盐酸氮草斯汀（Astelin[®]）鼻喷雾剂单药治疗相当（即，约40%）。氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂鼻内给药后氟替卡松的全身生物利用度比丙酸氟替卡松单药治疗高44%-61%（氟替卡松鼻喷雾剂单药治疗的生物利用度低于2%）。由于经鼻给药生物利用度较低，因此通过其他给药途径获得了丙酸氟替卡松的药代动力学数据。

使用放射性标记丙酸氟替卡松进行的口服给药研究显示，口服生物利用度可忽略不计，血浆提取率高。大多数循环放射性来自无活性代谢产物。

分布

静脉和经口给药后，盐酸氮草斯汀的稳态分布容积为14.5 L/kg。使用人血浆进行的体外研究表明，盐酸氮草斯汀及其代谢产物去甲基氮草斯汀的血浆蛋白结合率分别约为88%和97%。

静脉给药后，丙酸氟替卡松的初始处置相迅速，与其高脂溶性和组织结合率相一致。平均分布容积为4.2 L/kg。

丙酸氟替卡松与人血浆蛋白结合的百分比平均为 91%，无明显浓度关系。丙酸氟替卡松与红细胞结合较弱且具有可逆性，红细胞和血浆之间自由平衡。丙酸氟替卡松不与人皮质激素转运蛋白显著结合。此外，两种药物均具有较宽的治疗窗口。因此，不太可能发生药物置换反应。

生物转化

丙酸氟替卡松通过体循环迅速消除，主要是通过肝脏代谢，即由细胞色素 P450 酶 CYP3A4 转化为无活性的羧酸代谢产物。吞服的丙酸氟替卡松还发生广泛地首过代谢。氮草斯汀通过多种 CYP 同工酶，主要是 CYP3A4、CYP2D6 和 CYP2C19 代谢成 N-脱甲基氮草斯汀。

消除

氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂经鼻给药后，盐酸氮草斯汀的消除半衰期约为 25 小时。放射性标记盐酸氮草斯汀口服给药后，大约 75% 的给药剂量经粪便排泄，其中不到 10% 为原型氮草斯汀。

静脉给药后，丙酸氟替卡松表现出多指数动力学，终末消除半衰期约为 7.8 小时。不到 5% 的放射性标记口服剂量以代谢产物形式经尿液排泄，其余以母体药物和代谢产物形式经粪便排泄。

代谢

盐酸氮草斯汀由细胞色素 P450 酶系统进行氧化代谢，生成主要活性代谢产物去甲基氮草斯汀。尚未确定负责氮草斯汀生物转化的具体 P450 亚型。氮草斯汀的总清除率约为 0.50 L/kg/hr。

对于丙酸氟替卡松，在人体内检测到的唯一循环代谢产物是通过 CYP3A4 途径形成的 17 β -羧酸衍生物。该无活性代谢产物在体外与人肺细胞质糖皮质激素受体的亲和力低于母体药物（约 1/2,000），在动物研究中的药理活性可忽略不计。使用人肝癌细胞培养物在体外检测到的其他代谢产物尚未在人体内检出。丙酸氟替卡松的平均总清除率相对较高（约 66 L/hr）。

特殊人群：未在任何特殊人群中研究氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂，也未获得特定性别的药代动力学数据。

盐酸氮草斯汀口服给药后，肝功能损害、年龄或性别对药代动力学参数无影响。尚未评价人种的影响。

肾功能损害患者：基于盐酸氮草斯汀的单次口服给药研究，肾功能损害（肌

酞清除率 <50 mL/min) 患者的 C_{max} 和 AUC 比健康受试者高 70%-75%。浓度达峰时间保持不变。

药物相互作用研究: 尚未开展正式的氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂药物相互作用研究。预计复方制剂的药物相互作用可反映单个组分的药物相互作用。

红霉素: 口服氮草斯汀 (4 mg, 每日两次) 与红霉素 (500 mg, 每日三次, 持续7天) 联合给药后, 氮草斯汀的 C_{max} 为 5.36 ± 2.6 ng/mL, AUC 为 49.7 ± 24 ng·h/mL, 而氮草斯汀单独给药后, 氮草斯汀的 C_{max} 为 5.57 ± 2.7 ng/mL, AUC 为 48.4 ± 24 ng·h/mL。

在另一项多次给药药物相互作用研究中, 经口吸入性丙酸氟替卡松 (500 μ m 每日两次) 和红霉素 (333 mg 每日三次) 联合给药时, 丙酸氟替卡松的药代动力学未受影响。

西咪替丁和雷尼替丁: 在健康受试者的多次给药稳态药物相互作用试验中, 西咪替丁 (400 mg 每日两次) 使口服给药后盐酸氮草斯汀 (4 mg 每日两次) 的平均浓度增加约65%。口服盐酸氮草斯汀 (4 mg, 每日两次) 与盐酸雷尼替丁 (150 mg, 每日两次) 联合给药后, 盐酸氮草斯汀的 C_{max} 为 8.89 ± 3.28 ng/mL, AUC 为 88.22 ± 40.43 ng·h/mL, 而盐酸氮草斯汀单独给药后, 盐酸氮草斯汀的 C_{max} 为 7.83 ± 4.06 ng/mL, AUC 为 80.09 ± 43.55 ng·h/mL。

茶碱: 盐酸氮草斯汀 (4 mg 每日两次口服) 与茶碱 (300 mg 或400mg 每日两次) 联合给药时未观察到显著的药代动力学相互作用。

利托那韦: 基于在18例健康受试者中进行的多次给药、交叉药物相互作用研究的结果, 不建议同时使用丙酸氟替卡松与强效 CYP3A4抑制剂利托那韦。丙酸氟替卡松水性鼻喷雾剂 (200 μ m, 每日一次) 与利托那韦 (100 mg, 每日两次) 联合给药7天。丙酸氟替卡松水性鼻喷雾剂单独给药后, 大多数受试者的血浆丙酸氟替卡松浓度不可检出 (<10 pg/mL), 当浓度可检出时, 平均峰值水平 (C_{max}) 为 11.9 pg/mL (范围: 10.8-14.1 pg/mL), 平均 $AUC_{(0-t)}$ 为 8.43 pg·hr/mL (范围: 4.2-18.8 pg·hr/mL)。利托那韦与丙酸氟替卡松水性鼻喷雾剂联合给药后, 丙酸氟替卡松 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$ 分别增加至 318 pg/mL (范围: 110-648 pg/mL) 和 3,102.6 pg·hr/mL (范围: 1,207.1-5,662.0 pg·hr/mL)。血浆丙酸氟替卡松暴露量的显著增加导致血浆皮质醇血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 显著降低 (86%)。

其他强效 CYP3A4 抑制剂与丙酸氟替卡松联合给药时应谨慎。在一项药物

相互作用研究中，口服吸入性丙酸氟替卡松（1,000 μg）与酮康唑（200 mg 每日一次）联合给药后，丙酸氟替卡松暴露量增加，血浆皮质醇 AUC 降低，但皮质醇的尿液排泄未受影响[见药物相互作用]。

【临床试验】

境外研究

成人和 12 岁及以上青少年：在 3 项随机、多中心、双盲、安慰剂对照临床试验中，共 853 例患者，评价了氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂在成人和 12 岁及以上青少年季节性变应性鼻炎患者中的有效性和安全性。试验人群的年龄范围为 12-78 岁（女性为 64%，男性为 36%；白人为 80%，黑人为 16%，亚洲人为 2%，其他为 1%）。

患者被随机分配到四个治疗组之一：氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组、盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂组、丙酸氟替卡松鼻喷雾剂组和溶媒安慰剂组，每侧鼻孔 1 喷，每日两次。对照药物盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松所使用的喷雾装置与氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂相同。有效性评估主要基于瞬时鼻部症状总评分（iTNSS）、反射性鼻部症状总评分（rTNSS）和其他支持性次要有效性变量。TNSS 的计算方法是基于 4 个单项鼻部症状（流涕、鼻塞、打喷嚏和鼻痒）的评分总和，每个症状按照严重程度分为 0-3 分（0 = 无，1 = 轻度，2 = 中度，3 = 重度）。患者需每天记录过去 12 小时（早上[AM]和晚上[PM]）的症状严重程度。对于主要有效性终点，评估每天 AM+PM 合并 rTNSS（最大评分为 24）较基线的变化，然后计算 2 周治疗期内的平均值。主要有效性终点是 2 周内合并 AM+PM rTNSS 较基线的平均变化。在即将进行下一次给药前记录 iTNSS。

在这些试验中，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组 rTNSS 的降低幅度在统计学上显著大于盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松以及安慰剂组。单药治疗组与安慰剂组之间同样存在统计学差异。其中一项试验的代表性结果如下所示（表 2）。

表 2.成人和 ≥12 岁儿童季节性变应性鼻炎患者 2 周内反射性鼻部症状总评分较基线的平均变化*

治疗 (每侧鼻孔 1 喷，每日两次)	N	基线	较基线 的变化	与氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂 鼻喷雾剂组的差异		
		LS 平均 值	LS 平均 值	LS 平 均值	95% CI	P 值
氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂	207	18.3	-5.6	-	-	--
盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂	208	18.3	-4.3	-1.4	(-2.2, -0.5)	0.002

丙酸氟替卡松鼻喷雾剂	207	18.2	-4.7	-1.0	(-1.8, -0.2)	0.022
安慰剂	209	18.6	-2.9	-2.7	(-3.5, -1.9)	< 0.001
*每天 AM 和 PM rTNSS 总和（最大评分=24），取14天治疗期的平均值						
使用实测数据建立重复测量协方差分析模型，以此计算 LS 平均值、95% CI 和 p 值。						

在这些试验中，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组的 iTNSS 降幅在统计学上显著大于安慰剂组，以及对照药盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松组。其中一项试验的代表性结果如下所示（表3）。

表3.成人和≥12岁儿童季节性变应性鼻炎患者2周内瞬时鼻部症状总评分较基线的平均变化*

治疗 (每侧鼻孔1喷，每日两次)	N	基线	较基线 的变化	与安慰剂组的差异		
		LS 平均值	LS 平均值	LS 平均值	95% CI	P 值
氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂	207	17.2	-5.6	-	-	--
盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂	208	16.8	-4.3	-1.4	(-2.2, -0.5)	0.002
丙酸氟替卡松鼻喷雾剂	207	16.8	-4.7	-1.0	(-1.8, -0.2)	0.022
安慰剂	209	17.3	-2.9	-2.7	(-3.5, -1.9)	< 0.001
*每天 AM 和 PM rTNSS 总和（最大评分=24），取14天治疗期的平均值						
使用实测数据建立重复测量协方差分析模型，以此计算 LS 平均值、95% CI 和 p 值。						

在3项试验中均评估了起效时间，定义为氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组 iTNSS 较基线的平均变化在统计学上优于安慰剂组并维持该效果的第一个时间点。早在氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂首次给药后30分钟内就观察到起效。

使用鼻结膜炎生活质量问卷（RQLQ），包括28个项目7个维度（活动、睡眠、非鼻/眼部症状、实际问题、鼻部症状、眼部症状和情绪），评价季节性变应性鼻炎对≥18岁患者健康相关生活质量的主观影响，其中使用7分量表分别评价7个维度(0=无损害,6=最大损害)。根据工具中所有项目的平均值计算总体 RQLQ 评分。较基线的变化至少为0.5分才被视为有临床意义的改善。在各项试验中，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂组总体 RQLQ 较基线的降低幅度在统计学上均显著大于安慰剂组，范围为-0.55（95% CI: -0.72, -0.39）至-0.80（95% CI: -1.05, -0.55）。在这些试验中，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂与单药治疗组之间的治疗差异小于0.5分（最小临床意义差异）。

国内研究

中国成人和12岁及以上青少年：在一项中国过敏性鼻炎受试者中进行的随机、双盲、活性药物对照研究（3303研究）中对氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂鼻喷雾剂的疗效和安全性进行了评估。

本研究中共898名受试者，其中常年性变应性鼻炎（PAR）384名（42.8%），患有SAR/PAR混合型268名（29.8%），患有SAR244名（27.2%），其中男性受试者为466名（51.9%），女性受试者为432名（48.1%）。

3303研究中将氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂鼻喷雾剂与中国市场上销售的氮草斯汀鼻喷雾剂（Azepe[®]鼻喷雾剂）及丙酸氟替卡松鼻喷雾剂（Flixonase[®]）进行了比较。本项研究的设计和持续时间与先前在美国进行的4项研究相似，但无安慰剂组。主要疗效终点为第一周和整个两周治疗期间crTNSS中相对于基线的变化。关键的次要疗效终点为第一周和整个两周治疗期间crTOSS中相对于基线的变化。

表4和表5中显示中国患者的第一周和整个两周治疗中，与氮草斯汀鼻喷雾剂和丙酸氟替卡松鼻喷雾剂相比，氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂鼻喷雾剂在主要疗效终点（12小时反射性TNSS评分）和关键次要疗效终点（12小时反射性TOSS评分）方面具有明显优势。

表 4. 3303 研究 12 小时反射性 TNSS 评分 ITT 人群

	氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂	Flixonase [®]	Azep [®]
基线			
N	300	299	298
LS 平均基线 (BL)	17.11	17.12	17.05
第一周			
N	300	298	298
LS 均值(SD) 对照基线的总体变化	-5.68 (5.17)	-4.51 (5.28)	-3.95 (4.95)
P 值(协方差分析)		* < 0.0001	** < 0.0001
整个两周的治疗			
N	300	299	298
LS 均值(SD) 对照基线的总体变化	-7.43 (5.73)	-6.45 (6.08)	-5.47 (5.66)
P 值(协方差分析)		* 0.0007	** < 0.0001

BL:基线 LS:最小二乘法 SD:标准偏差 ITT:意向治疗

*氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂 vs Flixonase[®] **氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂 vs Azep[®]

表 5. 3303 研究 12 小时反射性 TOSS 评分 ITT 人群

	氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂	Flixonase [®]	Azep [®]
基线			
N	300	299	298
LS 平均基线 (BL)	7.97	7.6	7.56
第一周			
N	300	298	298
LS 均值(SD) 对照基线的总体变化	-2.43 (3.45)	-1.76 (3.59)	-1.93 (3.45)
P 值(协方差分析)		* 0.0008	** 0.0121
整个两周的治疗			
N	300	299	298
LS 均值(SD) 对照基线的总体变化	-3.26 (3.99)	-2.70 (4.12)	-2.72 (4.02)
P 值(协方差分析)		* 0.0043	** 0.0056

BL:基线 LS:最小二乘法 SD:标准偏差 ITT:意向治疗

*氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂 vs Flixonase[®] **氮草斯汀氟替卡松鼻喷雾剂 vs Azep[®]

【药理毒理】

药理作用

本品为盐酸氮卓斯汀和丙酸氟替卡松组成的复方制剂。

盐酸氮卓斯汀

氮卓斯汀是一种二氮杂萘酮衍生物，在离体组织、动物模型和人中均显示组胺 H₁-受体拮抗剂活性。本复方制剂中盐酸氮卓斯汀以消旋体混合物形式给药，体外研究中对映异构体之间未见药理活性差异。主要代谢产物去甲基氮卓斯汀亦具有 H₁-受体拮抗剂活性。

丙酸氟替卡松

丙酸氟替卡松是一种具有抗炎活性的合成三氟化糖皮质激素。体外研究显示，在克隆人糖皮质激素受体结合和基因表达试验中比地塞米松效力高 3-5 倍。这些结果的临床意义未知。

丙酸氟替卡松影响过敏性鼻炎症状的确切机制尚不清楚。糖皮质激素已经显示对参与炎症的多种细胞类型（例如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞）和介质（例如组胺、类十二烷酸、白三烯、细胞因子）产生广泛的作用。

毒理研究

未对本复方制剂进行遗传毒性、生殖毒性、致癌性研究。各单药毒理研究结果如下：

盐酸氮卓斯汀

遗传毒性

盐酸氮卓斯汀在 Ames 试验、DNA 损伤修复试验、小鼠淋巴瘤细胞正向突变试验、小鼠微核试验和大鼠骨髓染色体畸变试验中均未见遗传毒性。

生殖毒性

大鼠经口给予盐酸氮卓斯汀剂量达 30mg/kg[以 mg/m² 计，约为人体每日最大推荐鼻内剂量（MRHDID）的 530 倍]，对雄性和雌性的生育力及生殖功能未见明显影响。在 68.6mg/kg 剂量下（以 mg/m² 计，约为 MRHDID 的 1200 倍），雌性大鼠发情周期延长，交配活动、妊娠次数减少，黄体数和着床数降低，但着床前丢失率未增加。

小鼠在器官形成期经口给予盐酸氮卓斯汀 68.6mg/kg/天（以 mg/m² 计，约为 MRHDID 的 610 倍），可引起母体毒性如体重降低，导致胚胎或胎仔死亡、畸形（腭裂、短尾或无尾、肋骨融合、缺失或分支）、骨化延迟及胎仔体重降低。在

3mg/kg/天（以 mg/m^2 计，约为成人 MRHDID 的 25 倍）时，未见胎仔及母体毒性。

大鼠在妊娠第 7-17 天的器官形成期经口给予盐酸氮卓斯汀 30mg/kg/天（以 mg/m^2 计，约为成人 MRHDID 的 530 倍），母体未见明显毒性，胎仔可见畸形（缺趾或短趾）、骨化延迟及骨骼变异。68.6mg/kg/天剂量（以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 1200 倍），可引起胚胎-胎仔死亡、胎仔体重降低及严重的母体毒性。3mg/kg/天剂量（以 mg/m^2 计算，约为 MRHDID 的 55 倍）对胎仔和母体未见明显影响。

兔在妊娠第 6-18 天经口给予盐酸氮卓斯汀 30mg/kg/天（以 mg/m^2 计，约为成人 MRHDID 的 1100 倍），可导致流产、骨化延迟、胎仔体重降低及严重的母体毒性。0.3mg/kg/天剂量（以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 10 倍）未见胎仔及母体毒性。

大鼠在妊娠晚期至哺乳期（妊娠第 17 天至哺乳期第 21 天）经口给予盐酸氮卓斯汀 30mg/kg/天（以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 530 倍），对幼仔发育未见不良影响。

致癌性

SD 大鼠连续 2 年经口给予盐酸氮卓斯汀，剂量达 30mg/kg/天（以 mg/m^2 计，分别约为成人和儿童 MRHDID 的 530 倍、240 倍）；NMRI 小鼠连续 2 年经口给予盐酸氮卓斯汀，剂量达 25mg/kg/天（以 mg/m^2 计，分别约为成人和儿童 MRHDID 的 220、100 倍），均未见致癌性。

丙酸氟替卡松

遗传毒性

丙酸氟替卡松在体外原核细胞或真核细胞中未引起基因突变，在体外培养的人外周淋巴细胞中以及小鼠体内微核试验中未观察到显著的染色体断裂作用。

生殖毒性

大鼠皮下注射给药丙酸氟替卡松达 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （以 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计算，大约为成人 MRHDID 的 2 倍）时，对雄性和雌性的生育力及生殖功能未见明显影响。

大鼠在器官形成期皮下给药丙酸氟替卡松 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 5 倍），可见母体毒性，胎仔可见脐疝、体重降低和骨骼变异；在 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 1 倍）时，未见胎仔及母体毒性。小鼠皮下给药 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 1 倍）时，胎仔可见

腭裂和骨骼变异；在 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 0.4 倍）时，未见胎仔及母体毒性。

大鼠在器官形成期经鼻吸入给药丙酸氟替卡松 25.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 1 倍），可见母体毒性，胎仔可见体重降低和骨骼变异；在 5.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 0.25 倍）时，未见胎仔及母体毒性。

兔在器官形成期皮下给药丙酸氟替卡松 0.57 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 0.06 倍）时，可见母体毒性，胎仔体重降低；在 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 0.4 倍）时，胎仔可见腭裂；在 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 0.01 倍）时，未见胎仔及母体毒性。

丙酸氟替卡松小鼠、大鼠皮下注射给药及兔经口给药可透过胎盘屏障。哺乳大鼠皮下注射给药氚标记的丙酸氟替卡松 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，乳汁中可检测到放射性。

大鼠在妊娠晚期至哺乳期（妊娠第 17 天至哺乳期第 22 天）皮下给药丙酸氟替卡松达 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （以 mg/m^2 计，约为 MRHDID 的 2 倍），未见对幼仔发育、学习、记忆、反射、生育能力的不良影响。

致癌性

小鼠连续 78 周经口给药氟替卡松，剂量达 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （以 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计，分别约为成人和儿童 MRHDID 的 25 倍、10 倍），大鼠连续 104 周吸入给药达 57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （以 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计，分别约为成人和儿童 MRHDID 的 3 倍、1 倍）的，均未显示具有潜在致肿瘤作用。

【贮藏】

密闭，不超过 25 $^{\circ}\text{C}$ 保存。不得冷藏或冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制棕色注射剂瓶、药用喷雾剂泵、鼻腔涂药器和防尘盖。

1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月。

首次开启后最长使用期限为 6 个月，且不应超出本品的有效期。

【执行标准】

JX20230025

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：Viartis Healthcare GmbH

注册地址：Luetticher Straße 5, 53842 Troisdorf

【生产厂】

企业名称：Cipla Limited

生产地址：Plot No.9&10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur,
District Dhar Madhya Pradesh, 454775 Indore, India

【境内联系人】

名称：晖致医药有限公司

地址：上海市静安区新闻路 669 号 46 层（名义楼层）

邮政编码：200041

联系方式：400 910 8830

网址：<https://www.viartis.com>