

## “吸必擴”氣化噴霧劑 80/4.5 微克/劑量

### Symbicort Rapihaler® 80/4.5 µg/dose

衛部藥輸字 第 026760 號

#### 組成

每噴一下（釋出劑量，由吸嘴離開的藥量）含有 budesonide 80 µg 和 formoterol fumarate dihydrate（延胡索酸鹽二水合物）4.5µg。

Formoterol fumarate dihydrate 在下文中稱為“formoterol”。

賦形劑請參閱賦形劑清單的部分。

#### 劑型

加壓驅動定量噴霧吸入劑（pressurized metered-dose inhaler; pMDI），懸浮液

#### 適應症

##### ◆ 氣喘 (Asthma)

Symbicort Rapihaler 適用於適合使用吸入型皮質類固醇及長效  $\beta_2$  作用劑 ( $\beta_2$ -agonist) 合併治療的氣喘 (asthma) 常規治療。

- 以吸入型皮質類固醇和“需要時”吸入短效  $\beta_2$  作用劑未能充分控制氣喘的患者

#### 用法用量

本藥須由醫師處方使用

##### ◆ 氣喘

Symbicort Rapihaler 並非用於氣喘之起始治療。Symbicort Rapihaler 之成分的劑量必須依個人需要及疾病嚴重程度來調整。開始合併治療及調整維持劑量時，皆要考量上述情況。如果個別患者所需之合併藥物劑量無法由此複方吸入劑獲得，應在處方中增加適當劑量的皮質類固醇及/或  $\beta_2$  作用劑之個別吸入劑。

控制住病情後，應將劑量調整到可有效控制症狀的最低劑量。

#### Symbicort 維持療法

以 Symbicort 作為規律的維持用藥，並以另一種吸入型短效  $\beta_2$  作用劑作為急性緩解藥物。應勸患者隨時備妥另一種吸入型短效  $\beta_2$  作用劑，作為急性緩解藥物。

患者應定期接受醫師再評估，以確保所用的 Symbicort Rapihaler 維持在最適當的劑量。應將劑量調整

到可維持有效症狀控制的最低劑量。當以最低建議劑量可以持續控制症狀時，下一步治療計劃便可考慮單獨使用吸入型皮質類固醇。

一般的做法是，當每天 2 次的療法可以控制症狀時，定期評估患者逐漸將劑量調整至最低有效劑量，包括 Symbicort Rapihaler 改為每天一次，當醫師認為有必要時，可使用長效型支氣管擴張劑來維持病情的控制。

年齡組別	80/4.5 µg/劑量
成人 (18 歲以上)：	每天 2 次，每次吸入 2 劑。 有些患者可能需要每天 2 次，每次吸入多達 4 劑，作為維持劑量或在氣喘惡化期間短暫使用。
青少年 (12-17 歲)：	每天 2 次，每次吸入 2 劑。
兒童 (6-未滿 12 歲)：	每天 2 次，每次吸入 2 劑。

當另一種吸入型短效  $\beta_2$  作用劑的使用增加，表示潛在情況惡化，必須重新評估氣喘療法。

老年患者並不需要調整劑量。

沒有肝或腎功能不全患者使用 Symbicort 的數據。由於 budesonide 和 formoterol 主要經由肝臟代謝排除，因此可以預期在有嚴重肝功能不全的患者，其藥物暴露量會增加。

### 正確使用 Symbicort Rapihaler 的說明

按壓 Symbicort Rapihaler 時，定量的懸液會從藥罐中高速排出。當患者按壓吸入器，同時同步透過吸嘴吸氣，藥物便會隨著吸入的空氣進入呼吸道。

注意：指導患者以下事項是相當重要的

- 仔細閱讀仿單的使用說明。
- 每次使用前輕輕搖晃吸入器，適當地混合其內容。
- 當吸入器是新的、超過一週未使用、或曾掉落過，則對空(遠離臉部)按壓兩次，藉此填裝吸入器。
- 將吸嘴含入口中。緩慢地深深吸氣，並且同時確實按壓吸入器，以釋出藥物，閉氣 10 秒鐘或直到不舒服為止。
- 再次搖晃吸入器，並且重複上述步驟。
- 吸入維持劑量後，用水漱口，以減低發生鵝口瘡的風險。
- 定期 (至少每週一次) 用乾淨的乾布擦拭吸入器的吸嘴。
- 不要把吸入器放進水中。

## 禁忌

對 budesonide、formoterol 或任何賦形劑過敏。

## 使用時特殊警告及注意事項

要停止治療時，建議以逐漸降低劑量的方式停藥，而且不可突然停藥。

如果患者發現治療無效，或使用超過此種固定組合目前的劑量時，必須就醫診治。吸入型短效  $\beta_2$  作用劑的使用增加表示潛在情況惡化，必須重新評估氣喘治療。氣喘症狀之控制突然或逐漸惡化時，可能會危害生命，因此應立即就醫診治。在這種情況下，應該考慮增加皮質類固醇療法之劑量，或加上全身性抗發炎治療，例如一個療程的口服皮質類固醇，或在患者有感染時，給予抗生素治療。

患者應被告知要隨時攜帶急性緩解之吸入型短效  $\beta_2$  作用劑。

應提醒患者，即使沒有症狀，也要每天依照處方使用 Symbicort Rapihaler。預防性使用 Symbicort Rapihaler 的治療方式(例如在運動前使用)尚未被證實。以預防性使用而言，應考慮使用單獨之吸入型短效  $\beta_2$  作用劑。

一旦氣喘症狀得到控制，就該考慮逐漸降低 Symbicort Rapihaler 的劑量。應定期評估患者狀況，因為逐步調降劑量很重要。應使用 Symbicort Rapihaler 的最低有效劑量 (請參閱用法用量)。

在症狀惡化期間，或者氣喘症狀明顯加重或突然惡化時，不宜開始 Symbicort Rapihaler 治療。

使用 Symbicort Rapihaler 治療期間，可能會出現嚴重氣喘相關不良事件和病情加重。應要求患者繼續治療，但如果開始用 Symbicort Rapihaler 之後，氣喘症狀未獲控制或反而加重，則須就醫診治。

如同其他吸入療法一樣，可能會發生逆理性支氣管痙攣 (paradoxical bronchospasm) 並伴隨用藥後立即有哮喘增加之現象，這時應停用 Symbicort Rapihaler；必要時，應重新評估並改用其他療法。

任何吸入型皮質類固醇製劑均有可能引起全身性反應，尤其在長期高劑量使用之情況。吸入型治療發生這些反應之可能性遠比口服皮質類固醇為小。可能的全身性反應包括腎上腺抑制、兒童及青少年生長遲緩、骨骼礦物質密度降低、白內障及青光眼。

兒童長期使用吸入型皮質類固醇，應定期監測其身高，若生長減緩，應重新評估治療，期能減少吸入型皮質類固醇的劑量。需審慎衡量皮質類固醇治療之益處及可能引起生長遲緩危險性之間的

利弊得失，並應考慮會診小兒過敏氣喘和胸腔專科醫師。

根據有限的長期研究推測，大部分兒童及青少年使用吸入型 budesonide 治療後，最後皆能達到他們的成人目標身高；然而，已發現在治療初期會有輕微且短暫的生長減緩（約 1 公分），這種情況通常發生在接受治療的第一年。

應考慮對骨質密度的潛在影響，特別是長期使用高劑量且有骨質疏鬆症共同危險因子的患者。長期研究顯示，兒童以平均每天 400µg (定量) 或成人以每天 800µg (定量) 的吸入型 budesonide 治療時，並未發現對骨骼礦物質密度有任何顯著影響。至於更高劑量 Symbicort 的影響，目前並無資料。

如果有任何理由推測腎上腺功能受損與先前使用的全身性類固醇治療有關，此時若要改用 Symbicort Rapihaler 治療，要特別小心。

以吸入型 budesonide 治療的好處是能降低口服類固醇的需求，但是患者由口服類固醇轉換過來時，仍有相當長的時間會有腎上腺功能受損的風險。過去曾經需要緊急高劑量皮質類固醇治療，或長期以高劑量吸入型皮質類固醇治療的患者，亦可能有此種危險。在壓力或手術期間，應考慮額外使用全身性皮質類固醇。

為減少口腔咽喉發生念珠菌感染的風險，應教導患者在每次吸入維持劑量後用水漱口。

應避免與 itraconazole 和 ritonavir 或其他強效 CYP3A4 抑制劑合併使用（請參閱交互作用）。如果必須併用，則需將會產生交互作用的藥物之給藥時間儘可能錯開久一點。對於使用強效 CYP3A4 抑制劑的病患，不建議使用 Symbicort Rapihaler 作為氣喘維持療法。

患有甲狀腺毒症、嗜鉻細胞瘤、糖尿病、未矯治之低血鉀症、肥厚性阻塞性心肌病變、主動脈瓣下狹窄、重度高血壓、血管瘤或其他嚴重的心血管疾病(諸如缺氧性心臟病、心搏過速或重度心臟衰竭)的患者，使用 Symbicort Rapihaler 治療時，應特別小心。

治療有 QTc 間期延長的患者時要小心監測，formoterol 本身可能引發心電圖 QTc 間期延長。

對於罹患活動性或非活動性肺結核，或呼吸道黴菌或病毒感染的患者，應重新評估是否需要使用或調整吸入型皮質類固醇的劑量。

高劑量之  $\beta_2$  作用劑可能會引起嚴重之低血鉀症。併用會引起或加重低血鉀症的藥物，如 xanthine 衍生物、類固醇及利尿劑，可能會增加高劑量之  $\beta_2$  作用劑引發低血鉀症的可能性。在使用各種急性緩解氣管擴張劑治療的不穩定氣喘、組織缺氧的急性嚴重氣喘、以及其他可能會增加低血鉀反應的狀況，應特別小心。建議在這些狀況要監測其血清中鉀之濃度。

如同所有之  $\beta_2$  作用劑，糖尿病患者使用本藥時，應加強血糖控制。

### 交互作用

Ketoconazole 200 mg 每天一次，會使口服 budesonide(3 mg 單劑量)的平均血漿濃度增加 6 倍。當 ketoconazole 在給予 budesonide 後 12 小時給藥，平均濃度增加 3 倍。吸入型 budesonide 沒有這種交互作用的資訊，但可預期血中濃度會顯著升高。因為缺少提供建議劑量的數據，故應避免併用。如果必須併用，則需將 ketoconazole 和 budesonide 之給藥間隔儘可能錯開久一點。亦可考慮降低 budesonide 的劑量。其他強效 CYP3A4 抑制劑 (如 itraconazole 和 ritonavir) 也可能會使 budesonide 的血漿濃度顯著升高。使用強效 CYP3A4 抑制劑的患者，除非同時併用的好處超過增加之全身性副作用風險，否則應避免同時使用這些藥物。

$\beta$ -腎上腺素阻斷劑(包括眼藥水)會減弱或抑制 formoterol 之效果。因此，除非有不得不然的原因，Symbicort Rapihaler 不可與  $\beta$ -腎上腺素阻斷劑併用。

同時使用 quinidine、disopyramide、procainamide、phenothiazines、抗組織胺(terfenadine)、單胺氧化酶(MAO)抑制劑及三環類抗憂鬱劑等藥物，會延長 QTc 間期且增加心室心律不整的風險。

併用 L-Dopa、L-thyroxine、oxytocin 及酒精會使心臟對  $\beta_2$  作用劑之耐受性降低。

與 MAO 抑制劑，包括具有相似特性的藥物 (例如 furazolidone 及 procarbazine) 併用，會促使血壓上升。

患者若併用含 halogenated hydrocarbons 之麻醉劑可能會增加心律不整的風險。

與其他  $\beta$ -腎上腺素藥物併用時，可能會增強其不良反應。

低血鉀症會使服用毛地黃 (digitalis glycosides) 之患者發生心律不整的可能性增加。

目前並未發現 budesonide 和 formoterol 會與其他氣喘治療藥物產生交互作用。

### 懷孕及授乳

就 Symbicort Rapihaler 或 formoterol 及 budesonide 合併治療而言，目前並無使用於懷孕婦女的臨床經驗。從大鼠胚胎-胎兒發育的研究數據顯示，沒有此合併藥物產生任何附加效果的證據。

目前並無 formoterol 使用於懷孕婦女之適當資料。在動物實驗中，formoterol 於非常高之全身暴露量下，對生殖有不良之影響。

於約 2500 位曾經用過吸入型 budesonide 之孕婦資料顯示，致畸胎之危險性並未增加。在動物實驗中，糖皮質類固醇顯示曾引發畸形；人類在建議劑量下使用，與此似無相關性。

在動物實驗曾發現，產前暴露於低於致畸性劑量範圍的過量糖皮質類固醇，可能會增加子宮內生長遲緩，成人心血管疾病，和糖皮質類固醇受體密度、神經傳導物質轉換及行為永久改變的風險。

在懷孕期間，除非治療的好處超過可能的風險，才能使用 Symbicort Rapihaler。應該使用能維持氣喘症狀控制的 budesonide 最低有效劑量。

Budesonide 會進入人類乳汁中，但預期在治療劑量時，對哺乳的嬰兒沒有顯著影響。在大鼠研究中，母體乳汁中可測出少量 formoterol。因此除非藥物對母親的預期好處大於其對嬰兒之可能危險，才可給予哺乳婦女使用 Symbicort Rapihaler。

### 對駕駛及操作機器能力之影響

預期 Symbicort Rapihaler 對開車及操作機器之能力沒有不良影響。

### 不良反應

因為 Symbicort Rapihaler 含有 budesonide 及 formoterol，故這兩種成分的不良反應類型和強度皆可能發生。這兩種成分合併使用後，不良反應之發生率並未增加。最常發生的藥物相關不良反應是以  $\beta_2$  作用劑治療時在藥理上可預期的副作用，如顫抖和心悸；這些反應多屬輕微，通常在治療數天後消失。

與 budesonide 和 formoterol 有關的不良反應列舉如下：

表 1 按頻率與系統器官分類(SOC)區分之藥物不良反應		
頻率	SOC	反應
常見 ≥1% - <10%	心臟方面的異常：	心悸
	感染和寄生蟲感染：	口咽念珠球菌感染
	神經系統的異常：	頭痛、顫抖
	呼吸道、胸部和縱膈發生異常：	咽喉輕微刺激、咳嗽、嘶啞
不常見 ≥0.1% - <1%	心臟方面的異常：	心搏過速
	胃腸消化系統的異常：	噁心
	肌肉骨骼和結締組織方面的異常：	肌肉痙攣
	神經系統的異常：	頭昏

	精神方面異常：	激動、不安、神經質、睡眠障礙
	皮膚和皮下組織產生異常：	瘀傷
罕見 ≥0.01% - <0.1%	心臟方面的異常：	心律不整，例如心房纖維顫動、心室上心搏過速、期外收縮
	免疫系統的異常：	立即性和遲發性過敏反應，例如皮疹、蕁麻疹、搔癢、皮膚炎、血管性水腫、全身型過敏反應
	代謝和營養方面的異常：	低血鉀
	呼吸道、胸部和縱膈發生異常：	支氣管痙攣
非常罕見 <0.01%	心臟方面的異常：	心絞痛
	內分泌方面異常：	全身性糖皮質類固醇效應之病徵及症狀，例如腎上腺抑制、生長發育遲緩、骨骼礦物質密度降低
	眼睛視力方面異常：	白內障和青光眼
	代謝和營養方面的異常：	高血糖
	精神方面異常：	抑鬱、行為障礙（主要發生於兒童）
	血管的異常：	血壓變動

如同其他吸入療法一樣，有極少數的患者發生逆理性支氣管痙攣 (paradoxical bronchospasm)。可能會發生吸入型類固醇的全身反應，尤其是長期使用高劑量之後；症狀包括腎上腺抑制、兒童和青少年生長遲緩、骨骼密度降低、白內障和青光眼。

使用  $\beta_2$  作用劑治療可能會造成血中的胰島素、游離脂肪酸、三酸甘油酯及酮體濃度升高。

### 藥物過量

Formoterol 用藥過量時會出現  $\beta_2$  作用劑之典型不良反應：顫抖、頭痛、心悸、和心搏過速。亦可能發生血壓過低、代謝性酸中毒、低血鉀、高血糖症、QT 間隔延長、心律不整、噁心及嘔吐。支持治療及症狀治療可能有幫助。

Budesonide 急性藥物過量時，即使在極端之劑量下，亦不被認為有臨床上之問題。但長期使用極端之劑量，可能出現全身性糖皮質類固醇效應，如腎上腺皮質機能亢進、腎上腺抑制。



## 藥理性質

## 藥效學性質

藥物治療分類：治療阻塞性呼吸道疾病的腎上腺素藥物及其他藥物。

ATC 代碼：R03AK07

## 作用機轉及藥效學：

Symbicort 含有 formoterol 及 budesonide，兩者有不同之作用模式，對降低氣喘和 COPD 之惡化有加成效果。由於 budesonide 和 formoterol 的特殊性質，此種組合可作為氣喘維持治療。

## Budesonide

Budesonide 是一種糖皮質類固醇 (glucocorticosteroid)，吸入後對呼吸道有快速(幾小時內)且與劑量有關的抗發炎作用，可減輕症狀並減少氣喘惡化次數。吸入型 budesonide 的副作用比全身性皮質類固醇少。目前還不清楚糖皮質類固醇抗發炎作用的確切機轉。

## Formoterol

Formoterol 為具有選擇性之  $\beta_2$  腎上腺素作用劑，吸入後可使罹患可逆性呼吸道阻塞之患者的支氣管平滑肌產生快速且長效的鬆弛。其支氣管擴張效果與劑量有關，在吸入後 1-3 分鐘內即開始作用；投予一次劑量後，其有效時間可維持 12 小時。

## Symbicort Rapihaler

### 在氣喘的臨床療效

有兩個臨床試驗研究 Symbicort Rapihaler 在 12 歲以上的氣喘患者的使用，在這兩個臨床試驗中，Symbicort Rapihaler 與各別單方相比，在多數療效指標均較單用 budesonide 或是 formoterol 改善。

### 試驗 1：使用 Symbicort Rapihaler 160/4.5 的臨床試驗

這個為期 12 週的研究評估了 596 名 12 歲以上的患者，比較 Symbicort Rapihaler 160/4.5  $\mu\text{g}$ 、從不同的吸入器給予 budesonide 160  $\mu\text{g}$  + formoterol 4.5  $\mu\text{g}$  單方併用療法、budesonide 160  $\mu\text{g}$ 、formoterol 4.5  $\mu\text{g}$ 、和安慰劑；各組都是每天給藥 2 次，每次吸入 2 劑。這項研究包含 2 週導入期 (run-in period)，在此期使用 budesonide 80  $\mu\text{g}$  每天 2 次，每次吸入 2 劑。大多數患者有中度至重度氣喘，進入試驗之前使用中高劑量的吸入型皮質類固醇。按照以前的吸入型皮質類固醇治療進行隨機分層 (71.6%使用中劑量，28.4%使用高劑量吸入型皮質類固醇)。基線平均 FEV<sub>1</sub> 百分比預測值是 68.1%，各治療組相似。共同的主要療效指標是第 2 週給藥後 12 小時的平均 FEV<sub>1</sub> 及研究過程中給藥前的平均 FEV<sub>1</sub>。該研究還要求符合預先定義之氣喘惡化條件的患者退出試驗。預先定義的氣喘惡化條件是 FEV<sub>1</sub> 或尖峰呼氣流速 (PEF) 有臨床上顯著的下降、救援藥物 albuterol 使用增加、夜間因氣喘醒來、因氣喘緊急處置或住院、或需要研究計劃書禁止使用的氣喘藥物。就夜間因氣喘醒來的條件而言，如果不符合其他任一氣喘惡化條件，則由試驗主持人決定是否允許患者留在該試驗。因符合預先定義的氣喘惡化條件而退出試驗的患者百分比見表 2。



表 2 因符合預先定義的氣喘惡化條件而退出試驗的患者人數及百分比 (試驗 1)

	<b>Symbicort Rapihaler 160/4.5µg n=124</b>	<b>Budesonide 160µg 加 Formoterol 4.5µg n=115</b>	<b>Budesonide 160µg n=109</b>	<b>Formoterol 4.5µg n=123</b>	<b>安慰劑 n=125</b>
因預先定義的氣喘事件退出試驗的患者*	13 (10.5)	13 (11.3)	22 (20.2)	44 (35.8)	62 (49.6)
發生預先定義的氣喘事件的患者*†	37 (29.8)	24 (20.9)	48 (44.0)	68 (55.3)	84 (67.2)
FEV <sub>1</sub> 降低	4 (3.2)	8 (7.0)	7 (6.4)	15 (12.2)	14 (11.2)
使用救援藥物	2 (1.6)	0	3 (2.8)	3 (2.4)	7 (5.6)
上午 PEF 減少	2 (1.6)	5 (4.3)	5 (4.6)	17 (13.8)	15 (12.0)
夜間醒來‡	24 (19.4)	11 (9.6)	29 (26.6)	32 (26.0)	49 (39.2)
臨床症狀惡化	7 (5.6)	6 (5.2)	5 (4.6)	17 (13.8)	16 (12.8)

\* 除了 FEV<sub>1</sub> 是在每次診察時評估以外，這些條件不論診察時間，每天都要評估。

† 顯示符合任何預先定義的氣喘事件之患者的個人條件，不論退出狀態為何。

‡ 就夜間因氣喘醒來的條件而言，如果不符合其他任一氣喘惡化條件，則由試驗主持人決定是否允許患者留在該試驗。

圖 1 顯示給藥前測量的 FEV<sub>1</sub> (給藥前) 從基線值起到 12 週的平均百分比變化。由於此項試驗使用預先定義的氣喘惡化退出條件，導致各治療組的退出率不同，因此也提供在最後一次可用診察 (治療結束，EOT) 的給藥前 FEV<sub>1</sub> 結果。接受 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 的患者在治療結束時，其給藥前 FEV<sub>1</sub> 從基線值起的平均改善 (0.19 L, 9.4%) 明顯大於 budesonide 160 µg 組 (0.10 L, 4.9%)、formoterol 4.5 µg 組 (-0.12 L, -4.8%) 和安慰劑組 (-0.17 L, -6.9%)。

圖 1：12 週當中，用藥前 FEV<sub>1</sub> 自基準點的平均百分比變化 (試驗 1)

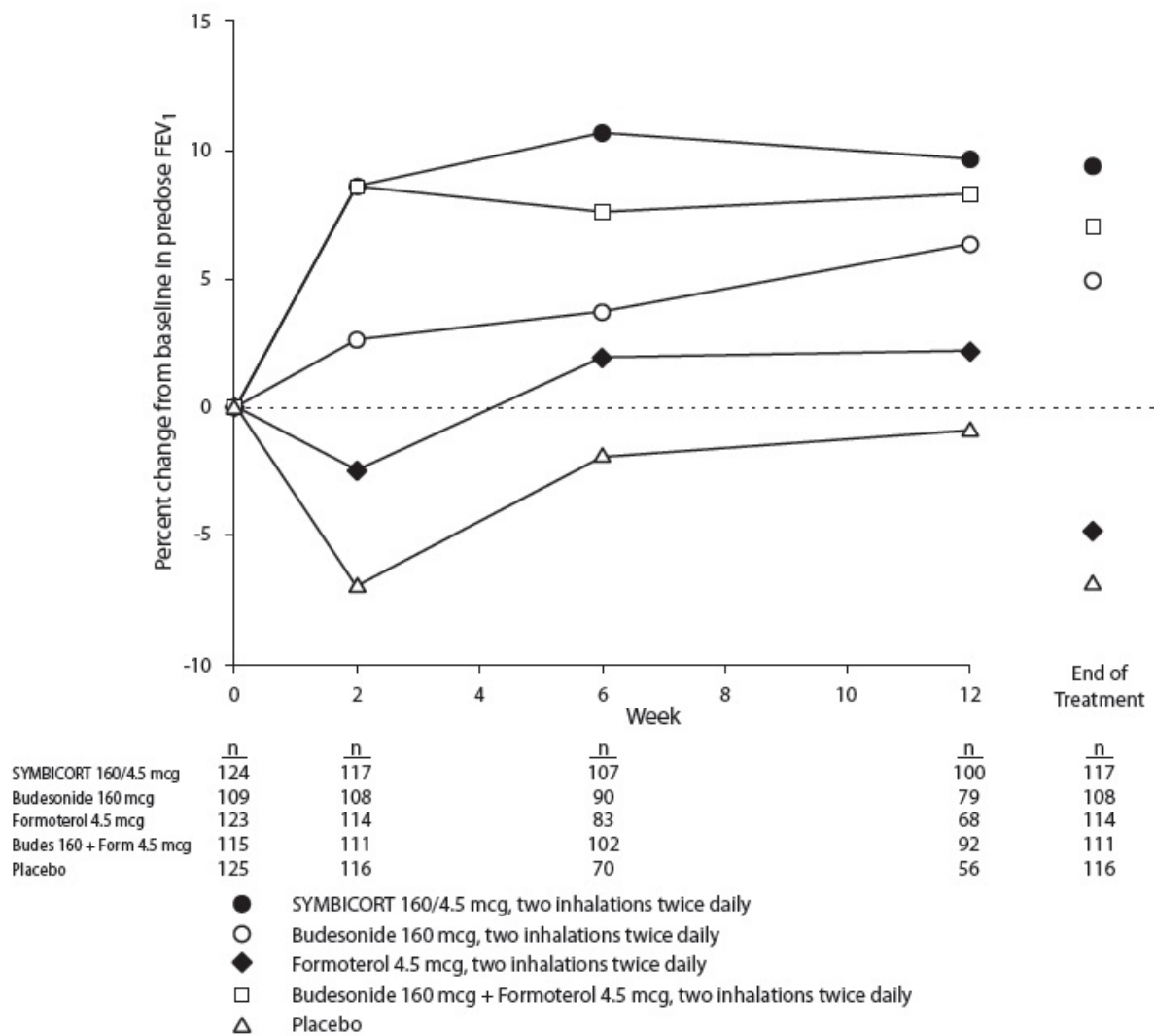


表 3 列出 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 每天 2 次對選定的次要療效變量的影響，包括早上和晚上的 PEF，albuterol 救援藥物使用，以及 0-3 級量表的 24 小時氣喘症狀評分。

表 3 選定的次要療效變量的平均值 (試驗 1)

療效變量	Symbicort Rapihaler 160/4.5µg (n*=124)	Budesonide 160µg plus Formoterol 4.5 µg (n*=115)	Budesonide 160µg (n*=109)	Formoterol 4.5µg (n*=123)	安慰劑 (n*=125)
早上 PEF (L/min)	341	338	342	339	355
基線值					
從基線值起的變化	35	28	9	-9	-18
晚上 PEF (L/min)	351	348	357	354	369
基線值					

表 3 選定的次要療效變量的平均值 (試驗 1)

療效變量	Symbicort Rapihaler 160/4.5µg (n*=124)	Budesonide 160µg plus Formoterol 4.5 µg (n*=115)	Budesonide 160µg (n*=109)	Formoterol 4.5µg (n*=123)	安慰劑 (n*=125)
從基線值起的變化	34	26	7	-7	-18
Albuterol 救援藥物使用 基線值	2.1	2.3	2.7	2.5	2.4
從基線值起的變化	-1.0	-1.5	-0.8	-0.3	0.8
平均症狀評分/天 (0–3 級 量表) 基線值	0.99	1.03	1.04	1.04	1.08
從基線值起的變化	-0.28	-0.32	-0.14	-0.05	0.10

\* 患者數 (n) 稍有不同，因為每個變量具有可用數據的患者數不同。可呈現的結果是根據每個變量最後一個可用的數據。

氣喘對患者健康相關生活品質的主觀影響是以標準化的氣喘生活品質問卷 (AQLQ (S)) (根據 7 分制量表，其中 1=最大障礙和 7=無障礙) 評估的。接受 Symbicort Rapihaler 160/4.5 的患者，其氣喘病人整體生活品質有臨床上顯著的改善，其定義為在治療組之間整體 AQLQ 分數從基線值起的變化平均差大於 0.5 分 (與安慰劑相比，AQLQ 分數差距為 0.70 [95% CI 0.47, 0.93])。

#### 試驗 2：使用吸必擴 80/4.5 之臨床試驗

這項 12 週試驗，設計與試驗 1 相似，納入 480 位 12 歲以上的患者。本試驗比較 Symbicort Rapihaler 80/4.5、budesonide 80 µg、formoterol 4.5 µg 及安慰劑；每種藥物皆為每日兩次，每次吸 2 下。本試驗包括 2 週安慰劑導入期，大多數患者患有輕度至中度氣喘，參加試驗之前使用低劑量至中劑量的吸入性皮質類固醇。基準點 FEV<sub>1</sub> 預測值平均百分比為 71.3%，所有治療組別皆相似，療效變項及評估指標與試驗 1 完全相同。

依據預先定義的氣喘惡化條件而退出試驗，或符合惡化條件的患者百分比，請見表 4，使用的評估方法及條件，與試驗 1 完全相同。

表 4：依據預先定義的氣喘惡化條件而退出試驗，或符合惡化條件的患者人數及百分比 (試驗 2)

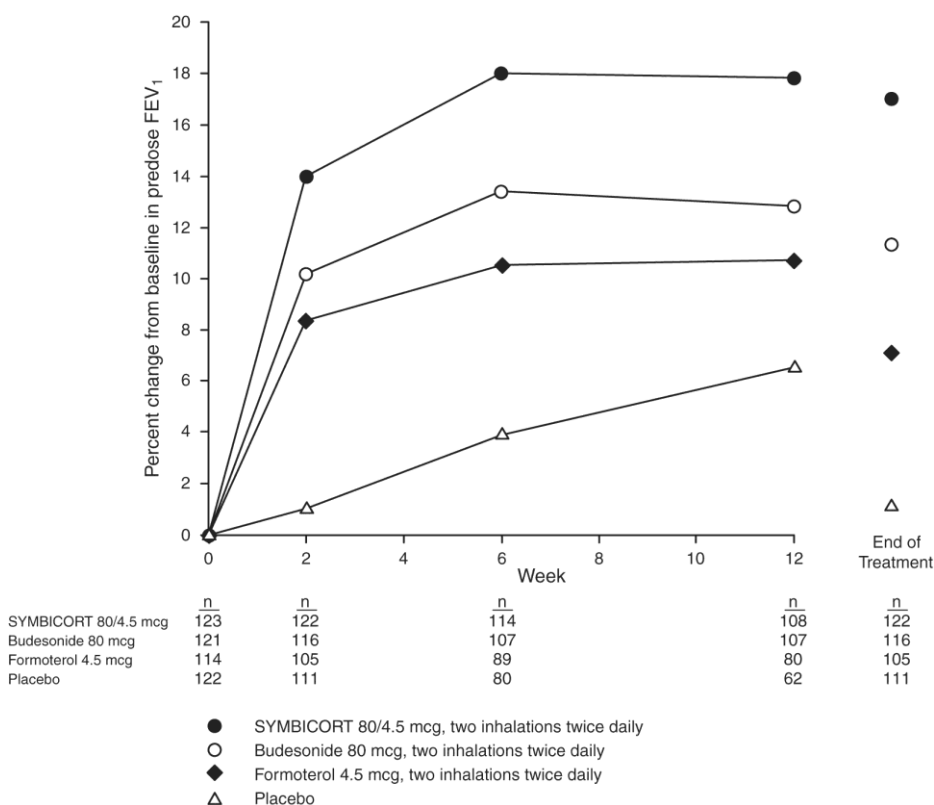
	Symbicort Rapihaler 80/4.5 (n=123)	Budesonide 80µg (n=121)	Formoterol 4.5µg (n=114)	安慰劑 (n=122)

因預先定義的氣喘事件而退出試驗的患者 <sup>1</sup>	9 (7.3)	8 (6.6)	21 (18.4)	40 (32.8)
發生預先定義之氣喘事件的患者 <sup>1,2</sup>	23 (18.7)	26 (21.5)	48 (42.1)	69 (56.6)
FEV <sub>1</sub> 減少	3 (2.4)	3 (2.5)	11 (9.6)	9 (7.4)
使用救援藥物	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.9)	3 (2.5)
上午 PEF 減少	3 (2.4)	1 (0.8)	8 (7.0)	14 (11.5)
夜間醒來 <sup>3</sup>	17 (13.8)	20 (16.5)	31 (27.2)	52 (42.6)
臨床急性發作	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (4.4)	20 (16.4)

- 除了 FEV<sub>1</sub> 是在每次診察時評估以外，這些條件不論診察時間，每天都要評估。
- 顯示符合任何預先定義的氣喘事件之患者的個人條件，不論退出狀態為何。
- 就夜間因氣喘醒來的條件而言，如果不符合其他任一氣喘惡化條件，則由試驗主持人決定是否允許患者留在該試驗。

在 12 週當中，用藥前 FEV<sub>1</sub> 自基準點的平均百分比變化，如圖 2 所示。

圖 2：12 週當中，用藥前 FEV<sub>1</sub> 自基準點的平均百分比變化 (試驗 2)



其他次要評估指標的療效結果 (包括生活品質)，也與試驗 1 的觀察結果相似。

## 對於氣喘發作時間及持續時間的改善

在兩項樞紐臨床試驗中，評估對於氣喘發作時間及持續時間的改善。具臨床意義的支氣管擴張作用時間中位數 (FEV<sub>1</sub> 改善 >15%)，為 15 分鐘。3 小時內達到 FEV<sub>1</sub> 最大改善程度，具臨床意義的改善持續 12 小時。圖 3 及圖 4 說明試驗 1 隨機分配當天和最後一天治療時，用藥後 12 小時的 FEV<sub>1</sub> 相較於基準點的平均百分比變化。

使用第一劑 Symbicort Rapihaler，1 天內即觀察到氣喘症狀減少、albuterol 緊急使用減少，早上和晚上的 PEF 也有所改善；這些變項的改善結果，在 12 週治療期間皆維持。

兩項試驗的 Symbicort Rapihaler 初始劑量之後，都在 2 週內看到 FEV<sub>1</sub> 顯著改善，第 6 週評估時仍持續改善，並維持到第 12 週。

12 週治療或最後一次回診之後，依據 FEV<sub>1</sub> 評估，使用 Symbicort Rapihaler 80/4.5 或 Symbicort Rapihaler 160/4.5 治療組並未觀察到 12 小時支氣管擴張劑療效減低。

試驗 1 評估 Symbicort Rapihaler 160/4.5 的 FEV<sub>1</sub> 資料，請見圖 3 及圖 4。

圖 3：隨機分配當天，FEV<sub>1</sub> 自基準點的平均百分比變化 (試驗 1)

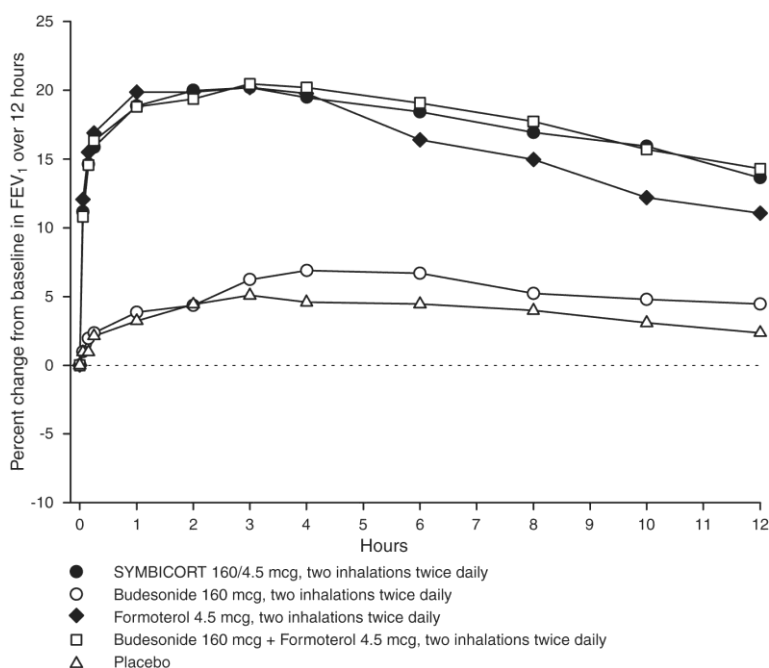
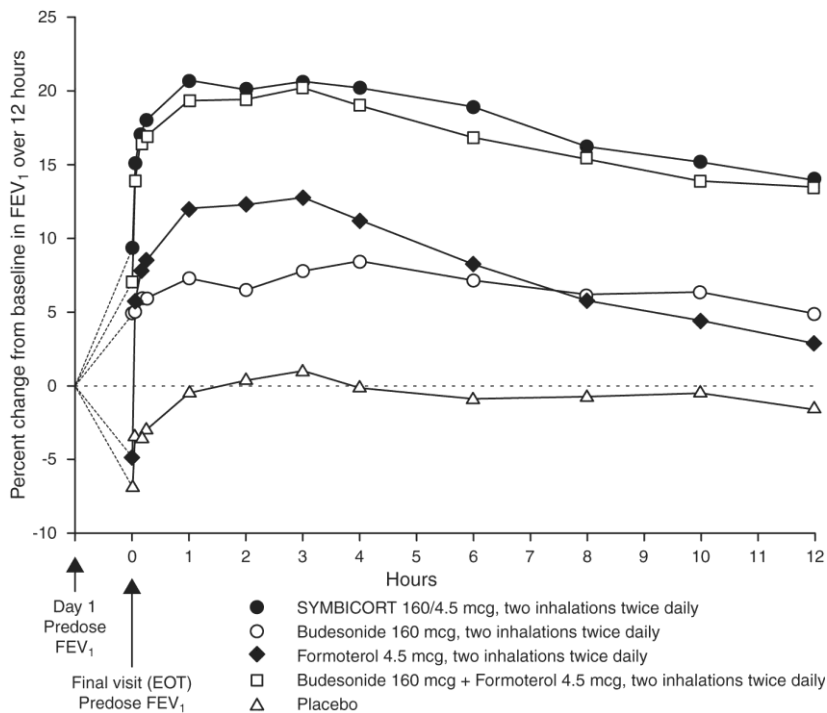


圖 4：治療結束時，FEV<sub>1</sub> 自基準點的平均百分比變化 (試驗 1)



## 6 歲至未滿 12 歲的氣喘患者

支持 6 歲至未滿 12 歲兒童使用 Symbicort Rapihaler 80/4.5 具有療效的臨床計畫包括：1) 一項 budesonide 劑量確認試驗，2) 一項 formoterol 劑量探索試驗，3) 一項吸必擴合併治療產品之療效及安全性試驗。

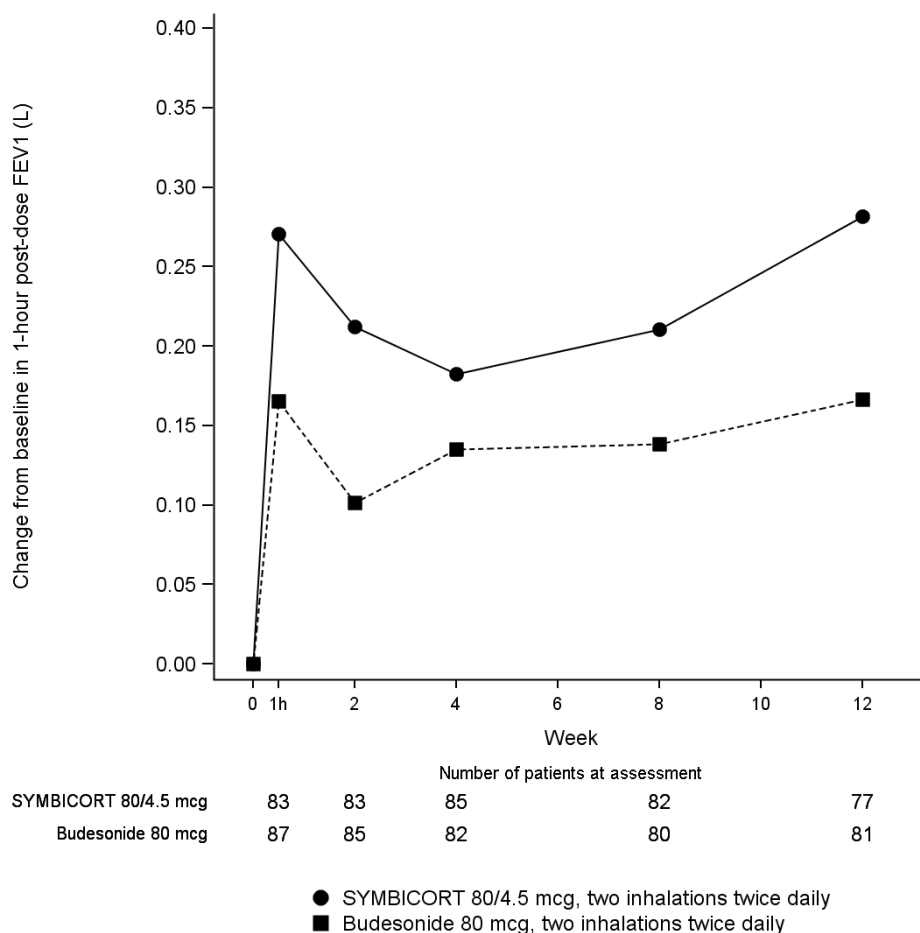
選用 budesonide 80 µg 獲得一項為期 6 週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗的支持，收錄 304 名 6 歲至未滿 12 歲的氣喘兒科患者 (152 人 budesonide 組，152 人安慰劑組)。結果顯示 budesonide 80 µg (每日兩次，每次吸 2 下) 相較於安慰劑，在主要評估指標用藥前早上 PEF 自基準點的平均變化方面，以及關鍵次要評估指標用藥前早上 FEV<sub>1</sub> 變化方面，都提高了改善幅度且達到統計顯著。選用 formoterol 的劑量，獲得一項隨機分配、單劑、安慰劑對照、有效藥物對照 (Foradil Aerolizer 12 µg)、5 種療法交叉試驗的支持，其中 formoterol 使用劑量為 2.25、4.5、9 µg，合併 budesonide 用於 54 名 6 歲至未滿 12 歲的氣喘兒科患者。結果在主要評估指標用藥後 12 小時平均 FEV<sub>1</sub> 方面，顯示 formoterol 相較於安慰劑的劑量療效反應；劑量 9 µg 組相較於有效藥物對照，結果數值相似。

一項 12 週、隨機分配、雙盲、多中心的療效確認試驗，收錄 184 名 6 歲至未滿 12 歲有氣喘臨床診斷記錄的兒科患者，進行 Symbicort Rapihaler 80/4.5 和 budesonide pMDI 80 µg 的比較，兩種藥物皆為每日兩次給藥，每次吸 2 下。試驗納入的兒童患者，條件為每日使用中劑量的吸入性皮質類固醇治療，或固定劑量吸入式皮質類固醇合併 LABA 治療，而且在 2 至 4 週導入期，雖然使用低劑量吸入性皮質類固醇治療，仍然出現症狀。主要療效變項為門診用藥後 1 小時，測量 FEV<sub>1</sub> 自基準點的變化，持續至第 12 週。接受 Symbicort Rapihaler 80/4.5 的患者相較於 budesonide，用藥後 1

小時的 FEV<sub>1</sub> 有統計顯著變化，自基準點到第 12 週改善 0.28 L。

相較之下，接受 budesonide 80 µg 的患者，改善 0.17 L (平均差異 0.12 L；95% CI：0.03, 0.20) (請見圖 5)。

**圖 5：門診測量用藥後 1 小時的 FEV<sub>1</sub> 自基準點的變化，持續至第 12 週 (6 歲至未滿 12 歲患者的療效及安全性試驗)。**



同樣的，門診中測量用藥後 1 小時的 PEF 自基準點的變化，持續至第 12 週，也有所改善 (平均差異 25.5 L/min；95% CI: 10.9, 40.0)。支氣管擴張療效，從第 1 天 15 分鐘首次評估為顯著，到第 12 週仍然持續。有關門診用藥後 15 分鐘測量 FEV<sub>1</sub> 自基準點的變化至第 12 週，Symbicort Rapihaler 80/4.5 相對於 budesonide 的平均差異估計值為 0.10 L (95% CI: 0.02, 0.18)。Symbicort Rapihaler 與 budesonide 之間，在夜間醒來、使用救援 albuterol、兒科氣喘生活品質量表 (PAQLQ) 評分方面，沒有觀察到差異。PAQLQ 自基準點的變化至第 12 週改善至少 0.5 點的患者，Symbicort Rapihaler 80/4.5 治療組比例為 42%，使用 budesonide 80 µg 的患者為 46%。



## 藥物動力學性質

### 吸收：

#### Symbicort Rapihaler

當 budesonide 與 formoterol 併服時，在兩者之間並未發現任何藥物動力學交互作用。

在健康受試者和中度氣喘患者使用 Symbicort Rapihaler 的研究中，budesonide 的最高血漿濃度出現在給藥後約 30 分鐘，formoterol 則出現在給藥後 10 分鐘。健康受試者的 formoterol 最高血漿濃度比氣喘患者高出 30-40%；然而，總全身暴露量則與氣喘患者差不多。

在重複劑量研究中，budesonide 和 formoterol 的血漿濃度一般與劑量成正比。

分別以 Symbicort Rapihaler 與 Symbicort Turbuhaler 在成人健康受試者身上投予 budesonide 1280µg 與 formoterol 36µg (共 8 個劑量)後，兩個劑型所呈現的 budesonide 與 formoterol 的生體可用率相似。在相似劑量下，由 Symbicort Rapihaler 所得到的 budesonide 與 formoterol 的生體可用率，也與其單一成分藥物 (包括 Pulmicort (budesonide) Turbuhaler、Oxis Turbuhaler 及特製的 budesonide HFA 加壓吸入懸浮液) 相似。投予 Symbicort Rapihaler 和 OXIS Turbuhaler 後，其 formoterol 全身暴露量的結果大致相似。

#### Symbicort Turbuhaler

Symbicort Rapihaler 和 Symbicort Turbuhaler 兩種治療的 budesonide 和 formoterol 的全身生體可用率類似。

### 分佈及代謝：

Formoterol 約有 50%與血漿蛋白結合，budesonide 則為 90%左右。Formoterol 之分佈體積約為 4L/kg，budesonide 則為 3L/kg。Formoterol 經由共軛結合反應去活化(形成氧-去甲基及去甲基代謝物，其主要成為無活性之共軛物)。Budesonide 在肝臟首渡效應中進行大量(90%左右)之生體轉化，變成糖皮質類固醇活性較低之代謝物。其主代謝產物(6 β-OH-budesonide 及 16α-OH-prednisolone)之糖皮質類固醇活性，比 budesonide 之 1%還低。Budesonide 及 formoterol 之任何代謝物之間，並無交互作用，亦無取代反應。

### 排除：

投予之 formoterol 大部分經由肝臟代謝，其後由腎臟排除。經由 Turbuhaler 吸入後，formoterol 遞送劑量之 8-13%以未代謝之型式由尿中排除。Formoterol 具有高度之全身清除率(約 1.4 L/min)，其最終排除半衰期平均為 17 小時。

Budesonide 主要由 CYP3A4 酵素代謝。Budesonide 代謝物由尿中以代謝後形態或共軛物之形態排除。只有極微量之 budesonide 以未經變化之原型在尿中出現。Budesonide 具有高度之全身清除率(1.2 L/min)，靜脈注射(IV)給藥後，其血漿排除半衰期平均為 4 小時。

Budesonide 與 formoterol 在兒童的藥物動力學目前尚未確知。

Budesonide 及 formoterol 在老年人和腎功能不全患者的藥物動力學目前尚未確知。但 budesonide 及 formoterol 在肝功能不全患者之藥物暴露量可能會增加。

### **臨床前研究之安全性資訊**

在動物研究中，budesonide 及 formoterol 無論是分開或是合併給藥，所觀察到之毒性都類似，與其藥理作用和劑量相關。

動物生殖研究顯示，甾皮質類固醇如 budesonide 會誘發畸形(顎裂、骨骼畸形)。然而，人類以建議劑量給藥時，並不會看到這些動物實驗之結果(請參閱懷孕與授乳)。在動物生殖研究中，formoterol 在高劑量全身性給藥時，會使雄鼠之生殖能力些微下降；在極高劑量(遠高於臨床使用)全身性給藥時，會使受精卵著床失敗、嬰兒出生後之早期存活率下降及體重減輕。然而，在人類未曾出現這些動物實驗之結果。

Symbicort Rapihaler 含有聚維酮(povidone，polyvinylpyrrolidone)K25，聚乙二醇(macrogol，polyethylene glycol)1000 和加壓的液體推進劑 apaflurane (HFA227)等賦形劑。Apaflurane 的安全使用已在臨床前研究進行了充分的評估。聚維酮具有多年人類安全使用的歷史，支持聚維酮基本上是生物惰性的觀點。聚乙二醇被確認用在藥物、食品和化妝品是安全的賦形劑。此外，使用 Symbicort Rapihaler 進行的毒性研究表明，沒有任何跡象顯示賦形劑會引起局部或全身毒性或刺激。

### **藥劑學特性**

#### **賦形劑清單**

Apaflurane (HFA 227; 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane)

Povidone K25

Macrogol (polyethylene glycol) 1000

### **配伍禁忌**

目前無已知之配伍禁忌。

### **架儲期**

請參閱外盒標示。

拆開箔袋之後，保存期限是 3 個月。

### **儲存時注意事項**

請勿存放於 30°C 以上。

吸入器吸嘴朝下。

置放於兒童拿不到、看不到的地方。

Symbicort Rapihaler 使用後，請務必蓋緊瓶蓋。

### 容器材質和內容

本品懸浮藥液裝填於一加壓容器，此容器包括內塗層鋁罐、密封計量閥和塑膠起動器。每瓶吸入器初次裝填後，可提供 120 次按壓之 budesonide/formoterol (80/4.5 µg)劑量。每瓶吸入器個別包裝於裝有乾燥劑鋁箔袋中。

### 使用說明、處理與處置

請參閱用法用量。藥罐即使顯然是空的，也不可打破、刺破或焚燒。

藥罐內含有加壓的液體。不要暴露在 50°C 以上的溫度。.

### 內文修訂日期

2017 年 11 月

製造廠：AstraZeneca Dunkerque Production

廠址：224 Avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, France.

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

電話：(02)23782390

#### 在您開始使用本藥之前，請仔細閱讀整份使用說明。

- ◆ 這份傳單包含關於 Symbicort Rapihaler 以及如何使用和清潔此種裝置的資訊。在您開始使用吸入器用藥之前，請仔細閱讀參考。您可能會發現，您需要定期清理吸入器(至少每週一次)。請按照在傳單最後的清潔說明。
- ◆ 本藥是為您個人處方的，請**不要**拿給別人使用，即使他們的症狀和您一樣，它仍然可能會傷害他們。
- ◆ 如果您還有其他問題，請詢問您的醫師、護士或藥師。
- ◆ 您的醫師、護士或藥師應該指導您吸入器的正確使用方法。

### 您的吸入器：

當您第一次取得吸入器，它已經組裝好了。請不要把您的吸入器拆開。如果它鬆開了，便將它放回，繼續按指示使用。

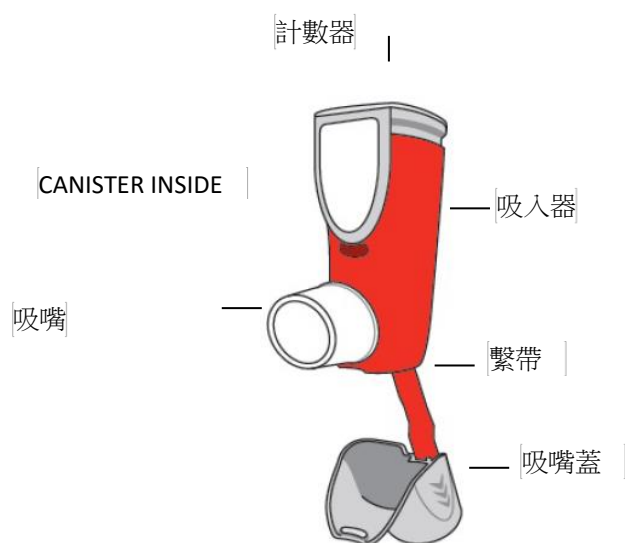


圖 1

### 準備使用您的吸入器：

第一次使用，將吸入器從防潮箔袋取出，丟棄箔袋。如果您的吸入器是新的、或已有一週以上未使用，或曾掉落過，則輕輕搖晃它 5 秒，並直立對空按壓 1 次，之後再輕輕搖晃它 5 秒，並再次對空按壓 1 次 2 次準備使用(圖 2 及圖 3)。

### 使用時拿吸入器的方式：

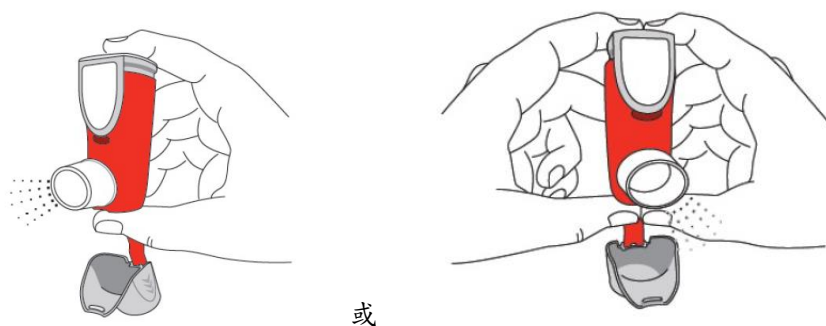


圖 2

圖 3

### 用藥：

1. 每次使用前輕輕搖晃吸入器 5 秒。
2. 移開吸嘴蓋，並確定吸嘴處無異物。
3. 如圖 4 所示，將拇指放在吸入器底部，食指放在頂部，使吸入器直立在嘴巴前方。然後盡力呼氣，把整個吸嘴輕輕放進嘴裡牙齒之間，閉上嘴唇包覆吸嘴。確保吸入器是直立的且吸嘴的開口朝向喉

嚨。

4. 經由嘴巴緩慢地用力深深吸氣，並且同時確實按壓吸入器，釋出一個定劑量(圖 2 及圖 3)。
5. 繼續吸氣，並閉氣約 10 秒，或直到感覺不舒服為止，在吐氣前，放開在吸入器頂部的時指，保持吸入器的直立，然後把吸入器從口中移出。
6. 如果按照醫師指示，要吸入另一個劑量，則輕輕搖動吸入器 5 秒，重覆步驟 3-5。
7. 蓋上吸嘴蓋，防止灰塵及其他碎片進入。
8. 以水漱口，去除多餘的藥物。

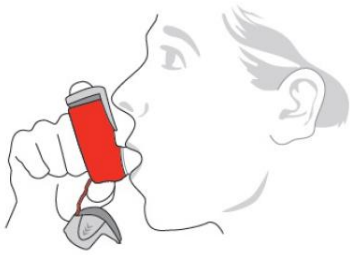


圖 4

#### 重要資訊：

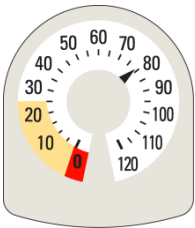
#### 清潔說明：

您的吸入器吸嘴需要定期清洗，至少每週一次，清潔時您必須：

1. 取下吸嘴蓋。
2. 用乾淨的乾布擦拭吸嘴的內側和外側。
3. 蓋上吸嘴蓋。
4. 請勿將吸入器放在水中。
5. 請勿試圖拆開吸入器。

#### 讀取計數器：

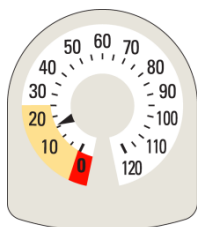
- 吸入器頂部附有計數器，其上的箭頭指出吸入器中剩下多少劑量(噴)。



- 每釋出一個藥物劑量(無論是在準備使用吸入器時或用藥時)，計數器便會往前倒數，直到零為

止(“0”)。

- 當計數器上的箭頭進入黃色區域，表示剩下約 20 個劑量，此時應準備再次取得新的藥物。



- 透過讀取計數器注意 Symbicort Rapihaler 吸入器中剩下的劑量(噴)很重要。當計數器達到 0 時，表示您已經用完產品標籤和藥盒上標示的吸入劑量，應將 Symbicort Rapihaler 丟棄。您可能不覺得吸入器是空的，它也可繼續運轉，但是如果繼續使用，您不會得到正確的藥量。.