



### 藥物過量

**Formoterol** 藥物過量時將出現β<sub>2</sub>作用劑之典型不良反應：顫抖、頭痛、心悸。亦可能發生心博過速、高血醣、低血鉀、QTc間期延長、心律不整、噁心及嘔吐。支持治療及症狀治療可能會有幫助。對急性支氣管阻塞病人，在3小時內給予90μg後，並無安全上之問題。

**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，可能出現全身性醣皮質類固醇效應，如腎上腺皮質機能亢進、腎上腺抑制。若因formoterol過量而需停止Symbicort Turbuhaler治療，應考慮提供適當的吸入性類固醇治療。

<div><b>藥效學性質</b></div> <div>藥物治療分類：治療阻塞性呼吸道疾病的腎上腺素藥物及吸入劑。</div> <div>ATC code: R03AK07</div>
---

**作用機轉及藥效學** :

Symbicort Turbuhaler含有formoterol及budesonide，具有不同之作用模式，對降低氣喘之惡化而言，顯示有加成性之效果。由於budesonide和formoterol的特殊性質，其組合可作為氣喘維持治療或是作為氣喘維持及緩解治療的藥物。

**Budesonide** :

Budesonide是一種醣皮質類固醇（glucocorticosteroid），吸入後對呼吸道抗發炎作用與劑量有關，可減緩症狀並減少氣喘惡化次數。吸入性budesonide的副作用比全身性皮質類固醇少。目前還不清楚醣皮質類固醇抗發炎作用的確切機轉。

**Formoterol** :

Formoterol為具有選擇性之β<sub>2</sub>腎上腺素作用劑，可使罹患可逆性呼吸道阻塞之病人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分鐘內即已開始作用；投予一次劑量後，其有效時間可維持12小時。

<div><b>臨床療效與安全性</b></div> <div><b>氣喘</b></div>
---

Symbicort Turbuhaler維持療法的臨床療效

臨床研究顯示，成人使用formoterol加上budesonide可以改善氣喘症狀和肺功能，並減少疾病惡化次數。二項為期12週的研究中，Symbicort Turbuhaler改善肺功能的效果，與同時使用budesonide和formoterol的組合相當，且比僅使用budesonide為佳。所有治療組都於需要時使用短效型β<sub>2</sub>作用劑。長期使用下，其治療氣喘之效果並無減弱之跡象。

在二項為期12週之小兒科研究當中，有265位6至11歲兒童以Symbicort Turbuhaler (80/4.5μg/劑，每天2次，每次吸入2劑)與需要時使用短效型β<sub>2</sub>作用劑治療。結果顯示Symbicort Turbuhaler與相等劑量的budesonide Turbuhaler相比，較能改善肺功能，且病人對藥物之耐受性良好。

Symbicort Turbuhaler維持和緩解療法的臨床療效

在5個為期6至12個月雙盲試驗共有12,076名氣喘病人（4,447人隨機分配使用Symbicort Turbuhaler維持和緩解治療）參與的療效和安全性研究中，病人必須是使用吸入性醣皮質類固醇後仍有症狀者。

在5個研究中，Symbicort Turbuhaler維持和緩解療法對於疾病的嚴重惡化次數在統計學上明顯減少，且具臨床意義（表1）。綜合5個研究，使用Symbicort Turbuhaler維持和緩解療法的病人有57%的治療期間未使用緩解藥物。沒有病人長期使用後產生耐受性不佳的徵兆。

研究編號 研究時間	治療組	人數	嚴重惡化 <sup>a</sup> 事件    事件/ 病人－年	
研究735 6個月	Symbicort 160/4.5μg bd+ 需要時使用Symbicort 160/4.5μg	1103	125	0.23 <sup>b</sup>
	Symbicort 320/9μg bd+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 2×25/125μg bd+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	1119	208	0.38
研究734 12個月	Symbicort 160/4.5μg bd+ 需要時使用Symbicort 160/4.5μg	1107	194	0.19 <sup>b</sup>
	Symbicort 160/4.5μg bd+ 需要時使用formoterol 4.5μg	1137	296	0.29
	Symbicort 160/4.5μg bd+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	1138	377	0.37
研究667 6個月	Symbicort 80/4.5μg, 2 inhalation od+ 需要時使用Symbicort 80/4.5μg	354	14	0.08 <sup>b</sup>
	Budesonide 160μg, 2 inhalation od+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	342	57	0.35
研究673 12個月 4-80歲	Symbicort 80/4.5μg, 1 inhalation bd+ 需要時使用Symbicort 80/4.5μg	922	160	0.19 <sup>b</sup>
	Symbicort 80/4.5μg, 1 inhalation bd+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	906	330	0.40
	Budesonide 320μg, 1 inhalation bd+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	925	294	0.35
研究673 12個月 4-11歲	Symbicort 80/4.5μg, 1 inhalation od+ 需要時使用Symbicort 80/4.5μg	118	11	0.10 <sup>b</sup>
	Symbicort 80/4.5μg, 1 inhalation od+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	117	52	0.46
	Budesonide 320μg, 1 inhalation od+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	106	32	0.33

<sup>a</sup>. 住院/急診室治療，或接受口服類固醇治療

<sup>b</sup>. 二項數據比較的結果，發作減少率均具統計學差異（P值<0.01）

在6個雙盲研究中顯示了青少年與成人相似的療效與安全性，包含上述的5個研究，與另一項使用較高維持劑量每天兩次每次兩劑160/4.5μg的研究。共評估了14385位氣喘病人，其中1847人為青少年。青少年病人中，在Symbicort Turbuhaler維持和緩解療法期間的至少一天內，使用超過8劑Symbicort Turbuhaler的人數非常有限，而且這樣的使用也並不頻繁。另外二項研究探討病人因急性氣喘症狀而就醫的結果顯示，Symbicort Turbuhaler和salbutamol及formoterol相似，可迅速有效緩解支氣管收縮。

### 慢性阻塞性肺部疾病

在兩項為期12個月之中度至重度慢性阻塞性肺部疾病病人的研究中，探討對肺功能和疾病惡化率（定義為使用口服類固醇以及/或是使用抗生素以及/或是住院）的影響。兩項試驗的納入條件，皆為使用氣管擴張劑前的第一秒吐氣量（pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>）小於50%預測值（<50% predicted normal），使用氣管擴張劑後的第一秒吐氣量（post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>）之中位值為42%預測值。相較於單獨使用formoterol或是安慰劑，使用Symbicort Turbuhaler治療可顯著減少每年疾病惡化的平均次數（Symbicort Turbuhaler治療組的平均發生率1.4，相較於安慰劑/formoterol組的1.8-1.9）。Symbicort Turbuhaler治療組亦輕微降低在12個月當中病人需要口服類固醇的平均天數（Symbicort Turbuhaler治療組為7-8天/病人/年，相較於安慰劑組和formoterol組分別為11-12天/病人/年，及9-12天/病人/年）。針對肺功能數值的改變，如FEV<sub>1</sub>值，Symbicort Turbuhaler治療組未優於formoterol治療組。

<div><b>藥動學性質</b></div> <div><b>吸收</b></div>
--

投予Symbicort Turbuhaler與其相對之單一成分藥物（Pulmicort Turbuhaler及Oxis Turbuhaler）後，全身體內的budesonide及formoterol均具有生體相等性。雖然如此，Symbicort Turbuhaler給藥後，其皮質類固醇之抑制作用仍微高於單一成分藥物。此種差異在臨床的安全性上，並無任何影響。在budesonide及formoterol之間，並未發現任何藥物動力學方面之交互作用。在budesonide及formoterol以單一成分藥物投予或以Symbicort Turbuhaler投予後，個別成分的各项藥動學參數非常相似。就budesonide而言，以固定合併藥物方式投予後，其AUC略增、吸收速率較快及血漿最高濃度較高。就formoterol而言，在以固定合併藥物方式投予後，其血漿最高濃度仍然相似。吸入之budesonide迅速被吸收，在30分鐘內即到達其最高血漿濃度。研究顯示，經由Turbuhaler投予後，budesonide的平均肺部沉積比率為遞送劑量之32-44%之間。全身生體可用率為遞送劑量之49%左右。

吸入之formoterol迅速被吸收，在10分鐘左右即到達其最高血漿濃度。研究顯示，formoterol經由Turbuhaler投予後，其平均肺部沉積比率為遞送劑量之28-49%之間；全身生體可用率約為遞送劑量之61%左右。

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

<div><b>排除</b></div> <div>投予之formoterol大部分經由肝臟代謝，其後由腎臟排除；在吸入後，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（1.4L/min），其最終半衰期平均為17小時。</div> <div>Budesonide主要由CYP3A4酵素進行催化代謝後而排除。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以未經變化之原形態在尿中出現。Budesonide具有高度之全身清除率（1.2L/min），在IV給藥後，其血漿排除半衰期平均為4小時。</div> <div>Budesonide及formoterol在腎衰竭病人之藥動學目前尚未確知。但budesonide及formoterol在肝病病人體內停留之時間可能會增加。</div>
--

<div><b>臨床前研究之安全資訊</b></div> <div>在動物研究中，budesonide及formoterol無論是分開或是合併給藥，所觀察到之毒性係與其藥理活性過度增強有相關性。</div> <div>在動物生殖之研究中，皮質類固醇如budesonide已顯示會誘發畸形（顎裂、骨髯畸形）。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。</div> <div>在動物生殖之研究中，formoterol在高劑量全身性給藥時，會使雄鼠之生殖能力些微下降、受精卵著床失敗；在極高劑量（遠高於臨床上之藥物濃度）全身性給藥時，會使嬰兒早期之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。</div>
<div><b>輔藥內容</b></div> <div>乳糖單水合物（含有奶蛋白）。</div>
<div><b>配伍禁忌</b></div> <div>目前無已知之配伍禁忌</div>
<div><b>架貯期</b></div> <div>請參見外盒標示。</div>
<div><b>貯存時注意事項</b></div> <div>不要高於30℃，請蓋緊瓶蓋貯存。</div>
<div><b>包裝</b></div> <div>請參見外盒標示。</div>
<div><b>修訂日期</b></div> <div>2018年8月</div>

<div><b>使用說明</b></div> <div>在您開始使用藥物之前，請仔細閱讀整份使用說明。</div> <div>Symbicort Turbuhaler為一種多次劑量之吸入器，每次吸入可給予微劑量之粉末（圖1）。當您經由Symbicort Turbuhaler吸入時，粉末可被遞送到肺部。所以您用力且深深地經由吸嘴吸氣相當重要。</div>
---

<div><b>圖1</b></div> <div> <div><b>吸嘴</b> Mouthpiece</div> <div><b>瓶蓋</b> Cover</div> <div><b>劑量指標</b> Dose indicator</div> <div><b>轉鈕</b> Grip</div></div>
---

<div><b>如何準備使用新的Symbicort Turbuhaler</b></div> <div>第一次使用新的Symbicort Turbuhaler之前您需要對吸入器完成準備動作，以利使用。</div> <div> <ol style="list-style-type: none"><li>旋轉並移開瓶蓋。當您旋轉打開瓶蓋時，會聽到格、格之響聲。</li> <li>拿住瓶子使其直立，且紅色轉鈕置於下方（圖2）。當您旋轉轉鈕時，請輕握住瓶身，不要握住吸嘴。將轉鈕往一邊轉至最大程度，然後再往回轉至最大程度。先往哪一邊轉都沒有關係。步驟完成時您會聽到喀嗒聲。此步驟做2次。</li></ol></div>
---

<div><b>圖2</b></div> <div> </div>
-----------------------------------

現在吸入器已準備好待用，您無須再重複上述步驟。若欲吸入單次劑量，請依下列指示繼續進行。

<div><b>如何使用Symbicort Turbuhaler</b></div> <div>投予劑量時，請完全遵照下列指示。</div> <div> <ol style="list-style-type: none"><li>旋轉並移開瓶蓋。當您旋轉打開瓶蓋時，會聽到格、格之響聲。</li> <li>拿住瓶子使其直立，且紅色轉鈕置於下方（圖2）。當您旋轉轉鈕時，請輕握住瓶身，不要握住吸嘴。將轉鈕往一邊轉至最大程度，然後再往回轉至最大程度；先往哪一邊轉都沒有關係。步驟完成時您會聽到喀嗒聲，此時一次劑量之藥物已經裝填完成。</li> <li>呼氣。但請不要經由吸嘴呼氣。</li> <li>將吸嘴輕置於您牙齒間，閉上嘴唇，用力且深深吸氣（圖3）不要咬嚼吸嘴。</li></ol></div>
--

<div><b>圖3</b></div> <div> </div>
-----------------------------------

- 將吸入器由嘴巴移開，再緩緩呼氣。
- 如處方之劑量超過1次，則重複2-5步驟。
- 蓋上瓶蓋轉緊。
- 在早晚吸完藥物後以水漱口，漱口水請吐掉不要吞下。

<div><b>注意事項</b></div> <div>不要嘗試移除吸嘴，因為它固定在吸入器上。雖然吸嘴可以旋轉，但無須扭轉它。因為所投予之粉末量非常少，在吸入後您可能無法嚐知其味。如果您依照指示使用，可確信所需的藥物劑量已被吸入。</div> <div>在吸入劑量之前，如果您誤做了不止一次裝填藥物的步驟（步驟2），您仍然只會吸入一次劑量；然而，劑量指標會隨著裝填的劑量次數而減少。</div> <div>當您搖晃吸入器所聽到的聲音並不是藥物產生的，而是乾燥劑所致。</div>
--

<div><b>怎麼知道何時該換吸入器？</b></div> <div>劑量指標（圖4）會告訴您吸入器中剩下多少劑量，當劑量滿載時是從60或120開始。</div> <div>劑量指標每隔10個劑量才會有一次標示，因此不會顯示出每次劑量的裝填。</div> <div>即使您沒有看到劑量指標移動，只要您已經依照前述指示使用吸入器，便可以確信Symbicort Turbuhaler已釋出您所需的藥物劑量。</div> <div>最後10個劑量的指標背景是紅色，當劑量窗口中間出現0時（圖5），應將吸入器丟棄。</div> <div>請注意，即使劑量指標出現0，轉鈕可能仍可以旋轉，但劑量指標已不會再移動，且0會留在劑量窗口中。</div>
---

<div><b>圖4</b></div> <div> </div>	<div><b>圖5</b></div> <div> </div>
-----------------------------------	-----------------------------------

<div><b>清潔</b></div> <div>定期（每週一次）用乾布擦拭吸嘴外側；不要用水或液體清潔吸嘴。</div>
--

<div><b>處理</b></div> <div>務必依照建議的方式處理您使用過的吸入器，因為其中可能仍有藥物殘留。請徵詢藥師的意見。</div>
<div><b>製造廠</b>：AstraZeneca AB</div> <div><b>廠 址</b>：S-151 85 Södertälje, Sweden</div> <div><b>藥 商</b>：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司</div> <div><b>地 址</b>：臺北市敦化南路二段207號21樓</div> <div><b>電 話</b>：(02)23782390</div>