

若因formoterol過量而需停止Symbicort Turbuhaler治療時，應考慮提供適當的吸入性類固醇治療。

藥理學性質

藥效學性質

ATC code: R03AK07

作用機轉及藥效學之效應：

Symbicort Turbuhaler含有formoterol及budesonide，其有不同之作用模式，對降低氣喘之惡化而言，顯示有加成性之效果。這兩種成份之作用機轉，分別討論如下：

Budesonide：

以吸入法給予建議劑量的budesonide可在肺部發揮醃皮質類固醇的抗發炎作用。和口服全身作用的類固醇相比，可使症狀及氣喘惡化的情形減緩，副作用也較少。此抗發炎反應的正確機轉，目前仍未知。

Formoterol：

Formoterol為專一性之β₂腎上腺素性作用劑，可使罹患可逆性呼吸道阻塞之病人之支氣管平滑肌產生鬆弛。其擴張支氣管之效果相當快，在吸入後1-3分鐘內即已開始，在授予一次劑量後，其有效時間可維持12小時。

臨床療效與安全性

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β₂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β₂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醃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	治療組	人數	嚴重惡化 ^a	
研究時間			事件	事件/病人–年
研究735	Symbicort 160/4.5µg, 1 inhalation bd + 需要時使用Symbicort 160/4.5µg	1103	125	0.23 ^b
	Symbicort 320/9µg, 1 inhalation bd + 需要時使用terbutaline 0.4mg	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 25/125µg, 2 inhalation bd+ 需要時使用terbutaline 0.4mg	1119	208	0.38
研究734	Symbicort 160/4.5µg, 1 inhalation bd + 需要時使用Symbicort 160/4.5µg	1107	194	0.19 ^b
	Symbicort 160/4.5µg, 1 inhalation bd + 需要時使用formoterol 4.5µg	1137	296	0.29
	Symbicort 160/4.5µg 1 inhalation bd + 需要時使用terbutaline 0.4mg	1138	377	0.37
研究667	Symbicort 80/4.5µg, 2 inhalation od + 需要時使用Symbicort 80/4.5µg	354	14	0.08 ^b
	Budesonide 160µg, 2 inhalation od + 需要時使用terbutaline 0.4mg	342	57	0.35
研究673	Symbicort 80/4.5µg, 1 inhalation bd + 需要時使用Symbicort 80/4.5µg	922	160	0.19 ^b
	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	Symbicort 80/4.5µg, 1 inhalation od + 需要時使用Symbicort 80/4.5µg	118	11	0.10 ^b
	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

^a. 住院/急診室治療，或接受口服類固醇治療

^b. 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。

藥動學性質

吸收

Symbicort Turbuhaler及其相對之單一產品 (Pulmicort[®] Turbuhaler[®]及Oxis[®] Turbuhaler[®])就全身性授予budesonide及formoterol而言，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，仍較高於單一產品。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或Symbicort Turbuhaler給藥後，彼此之間之各項藥動學參數非常相似。就budesonide而言，在給予固定組成藥物後，其AUC略增、吸收速率較快及血中最高濃度較高。就formoterol而言，在給予固定組成藥物後，其血中最高濃度仍然相似。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給藥後，budesonide存留於肺臟之平均劑量，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。6至16歲兒童，給予與成人相同之劑量時，其留存於肺部的劑量範圍與成人相同，但血漿濃度並未測定。

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。在研究中formoterol經由Turbuhaler授予後，其留置於肺部之平均藥量為遞送劑量之28-49%之間；全身生體可用率約為遞送劑量之61%左右。

分布及代謝

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4 L/kg，budesonide則為3L/kg。Formoterol經由共軛結合反應(形成氧–去甲基及去甲酸基代謝物，其主要為無活性之共軛物)去活化。Budesonide在肝臟首渡效應中，進行廣泛之生體轉化(90%左右)，代謝成活性較低之醃皮質類固醇類產物。其主要代謝產物(6-β-OH-budesonide及16-α-OH-prednisolone)之醃皮質類固醇活性，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。

排除

授予之formoterol大部分經由肝臟代謝，其後由腎臟排除；在吸入後，遞送劑量中formoterol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。Budesonide經由代謝而排除，主要由CYP3A4酵素進行催化。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。Formoterol在兒童的藥動學目前尚無研究。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。

臨床研究前之安全資訊

在動物實驗中，Budesonide及formoterol無論是分開或合併給藥，所觀察到之毒性，係與其藥理活性增強有相關性。在動物生殖之研究中，皮質類固醇如budesonide已顯示會誘發畸形(裂顎、骨骼畸形)。然而，人類在使用推薦之劑量下，並不會看到這些動物實驗之結果。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有一點下降、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。

輔藥內容

乳糖單水合物(含有奶蛋白)。

配伍禁忌

目前無已知之配伍禁忌。

架貯期

請參見外盒標示。

貯存時注意事項

不要高於30℃，請蓋緊瓶蓋貯存。

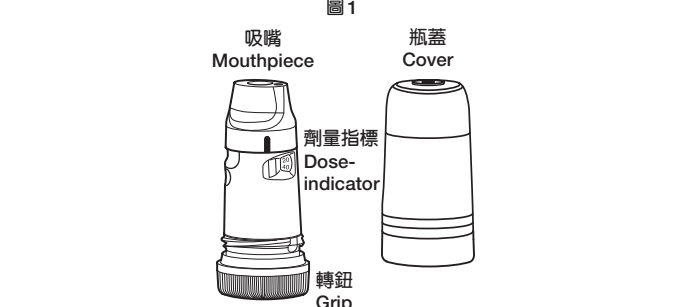
包裝

請參見外盒標示。

出版日期：2018年8月

使用說明

在您開始使用藥物之前，請仔細閱讀整份使用說明
Symbicort Turbuhaler為一種多次劑量之吸入器，每次可給予小劑量之粉末(圖1)。當您經由Symbicort Turbuhaler吸入時，粉末可被遞送達肺部。所以您用力深深經由吸嘴吸氣相當重要。



如何準備使用新的Symbicort Turbuhaler

第一次使用新的Symbicort Turbuhaler之前您需要對吸入器完成準備，以利使用。

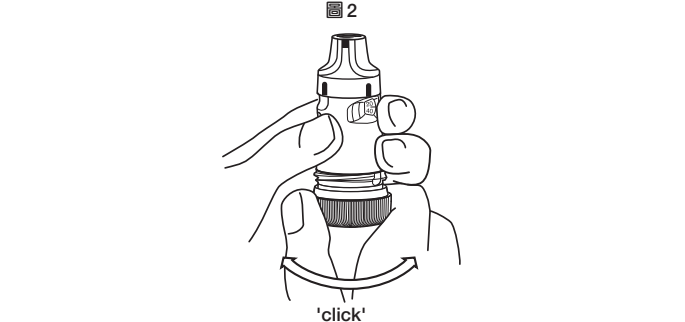
- 旋轉並移開瓶蓋。當您旋轉打開瓶蓋時，會聽到格、格之響聲。
- 將吸入器之紅色轉鈕朝下，瓶子直立下握住(圖2)。當您旋轉轉鈕時，不要握住吸嘴。將轉鈕往一邊轉至最大程度，然後再往回轉至最大程度。先往哪一邊轉都沒有關係，這時您會聽到喀嗒聲。此步驟做2次。

現在吸入器已準備好待用，您不可以再重複此步驟。取用劑量，請依下列指示繼續進行。

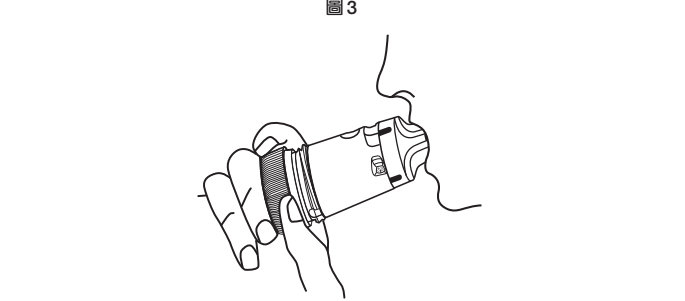
如何使用Symbicort Tubuhaler

授予劑量時，請完全遵照下列指示。

- 旋轉並移開瓶蓋。當您旋轉打開瓶蓋時，會聽到格、格之響聲。
- 將吸入器之紅色轉鈕朝下，瓶子直立下握住(圖2)。當您旋轉轉鈕時，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，以裝填一次劑量之藥物。先往哪一邊轉都沒有關係，這時您會聽到喀嗒聲。



- 呼氣。但不可經由吸嘴呼氣。
- 將吸嘴輕置於您牙齒間，閉上嘴唇，用嘴巴用力深深吸氣(圖3)。不要用力咬嚼吸嘴。



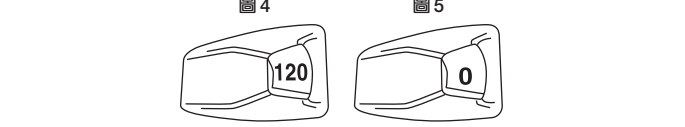
- 在呼氣之前，將吸入器由嘴巴移開。
- 如處方之劑量超過1次，則重覆2-5步驟。
- 蓋上瓶蓋轉緊。
- 用水漱口，不要吞下。

注意事項！

不要嚐試移除吸嘴，因為它固定在吸入器上。吸嘴可以旋轉，但不要過度扭轉它。因為所授予之粉末量非常小，在吸入後您可能無法嚐知其味。無論如何，如果您依照指示使用，您可確信此劑量已被吸入。在吸入劑量之前，如果您誤做了不止一次裝填藥物的步驟，您仍然只會吸入一次劑量；然而，劑量指標卻會顯示所有裝填的劑量。當您搖晃吸入器所聽到的聲音不是藥物產生的，而是乾燥劑產生的。

怎麼知道何時該更換吸入器？

劑量指標(圖4)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。劑量指標每隔10個劑量標示一次，因此不會顯示出各個劑量的裝填。即使您沒有看到劑量指標移動，您也應該放心Symbicort Turbuhaler已釋出劑量。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。請注意，即使劑量指標出現0，轉鈕可能仍可旋轉，但劑量指標不會動，0會留在劑量窗口中。



清潔

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。

處理

您使用過的Symbicort Turbuhaler務須依照建議的方式處理，因為其中仍有藥物殘留。請徵詢藥師的意見。

製造廠：AstraZeneca AB

廠 址：S-151 85 Södertälje, Sweden

藥 商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地 址：臺北市敦化南路二段207號21樓

電 話：(02)23782390