

“吸必擴” 氣化噴霧劑 160/4.5 微克 / 劑量 Symbicort Rapihaler® 160/4.5 µg/dose

衛部藥輸字第 026657 號

組成

每噴一下 (釋出劑量，由吸霧離開的藥量) 含有 budesonide 160 µg 和 formoterol fumarate dihydrate (延胡索酸鹽 二水合物) 4.5 µg。Formoterol fumarate dihydrate 在文中稱為 “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 β₂ 作用劑 (β₂-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 β₂ 作用劑未能充分控制氣喘的患者
- 慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)** Symbicort Rapihaler 適用於患有中至重度 COPD，頻繁出現症狀及有惡化病史之患者的常規治療。

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 β₂ 作用劑之個別吸入劑。控制病情後，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，並以另一種速效型支氣管擴張劑作為急性緩解劑。應動患者隨時備妥另一種速效型支氣管擴張劑，作為急性緩解劑。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劑量的最低劑量。當以最低建議劑量可以持續控制症狀時，下一步治療計劃應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，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	160/4.5 mcg/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。
青少年 (12-17 歲)：	每天 2 次，每次吸入 2 劑。

當另一種速效型支氣管擴張劑的使用增加，表示潛在情況惡化，必須重新評估氣喘療法。

- 慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)**

表 3. 給藥說明 – COPD

年齡組別	160/4.5 mcg/劑量
成人 (18 歲以上)：	每天 2 次，每次吸入 2 劑。 每日最大劑量：吸入 4 劑。

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，同時同步透過噴嘴吸氣。藥物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、或曾掉漆過，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 秒鐘或直到不釋服為止。
- 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，以減低發生口腔白菌的風險。
- 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。急性緩解型支氣管擴張劑的使用增加表示潛在情況惡化，必須重新評估氣喘治療。氣喘或 COPD 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，應考慮使用單獨之速效型支氣管擴張劑。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劑量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，並應考慮諮詢小兒呼吸專科醫師。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，最終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。

應考慮到骨質密度的潛在影響，特別是長期使用高劑量且有骨質疏松症共同危險因子的患者。長期研究顯示，兒童以平均每天 400 µg (定量) 或成人以每天 800 µg (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。至於較高劑量 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，也可能有這種危險。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。

患有甲狀腺症、嗜路細胞癌、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 (諸如缺血性心臟病、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定期心電監測，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，或呼吸道感染或病毒感染患者，應重新評估是否需使用或調整吸入型皮質類固醇的劑量。

高劑量 β₂ 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 β₂ 作用劑引發低血鉀症的可能性。在使用各種急性緩解劑支氣管擴張劑治療的不穩定氣喘、組織缺血的急性嚴重氣喘，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之濃度。

如同所有之 β₂ 作用劑，糖尿病患者使用本藥時，應加強血糖控制。

交互作用

併用 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。β-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 β-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 間期且增加室性心律不整的風險。

併用 L-Dopa、L-tyroxine、oxytocin 及酒精會使心臟對 β₂ 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 β-腎上腺素藥物併用時，可能會產生不良反應。

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

據 Symbicort Rapihaler 或 formoterol 及 budesonide 合併治療而言，目前並無使用於懷孕婦女之臨床經驗。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不良效果的證據。

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，對胎兒發育有不良影響。

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，醃皮質類固醇於孕引發畸形：人類在建議劑量下使用，與此無相關性。

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醃皮質類固醇，可能會增加子宮內發生遲緩，成人心血管疾病，和醃皮質類固醇受體過度、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，對母乳汁中可測出少量 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型和強度皆可能發生。這兩種成分之合併使用後，不良反應之發生率並未增加。最常見的藥物相關不良反應是合併 β₂ 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，通常於治療數天後消失。

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

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：	① 咽念珠菌感染
	神經系統的異常：	頭痛、顫抖
非常常見 ≥ 0.1% < 1%	呼吸道、胸部和縱膈發生異常：	咽喉輕微刺激、咳嗽、嘶啞
	心臟方面的異常：	心悸過速
	胃腸消化系統的異常：	噁心
非常常見 ≥ 0.1% < 1%	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

表 4 按頻率與系統器官分類 (SOC) 區分之藥物不良反應

不常見 ≥ 0.1% < 1%	精神方面異常：	激動、不安、神經質、睡眠障礙
罕見 ≥ 0.01% < 0.1%	皮膚和皮下組織產生異常：	瘀傷
	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、瘙癢、皮膚炎、血管性水腫、全身性過敏反應
	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
	心臟方面的異常：	心絞痛
非常罕見 < 0.01%	內分泌方面異常：	全身性醃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
	眼視視力方面異常：	白內障和青光眼
	代謝和營養方面的異常：	高血壓
非常罕見 < 0.01% <td>精神方面異常：</td> <td>抑鬱、行為障礙 (主要發生於兒童)</td>	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)。

Formoterol 用藥過量時會出現 β₂ 作用劑之典型不良反應：顫抖、頭痛、心悸、和心悸過速。亦可可能發生血壓過低、代謝性酸中毒、低血鉀、高血糖症、QT 間隔延長、心悸不整、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的問題。但長期使用極端之劑量，可能出現全身性醃皮質類固醇效應，如腎上腺皮質機能亢進、腎上腺抑制。

藥物過量

Formoterol 用藥過量時會出現 β₂ 作用劑之典型不良反應：顫抖、頭痛、心悸、和心悸過速。亦可可能發生血壓過低、代謝性酸中毒、低血鉀、高血糖症、QT 間隔延長、心悸不整、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的問題。但長期使用極端之劑量，可能出現全身性醃皮質類固醇效應，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 是一種醃皮質類固醇 (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。目前還不清楚醃皮質類固醇抗發炎作用的確切機轉。

Formoterol

Formoterol 為具有選擇性之 β₂ 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。其次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

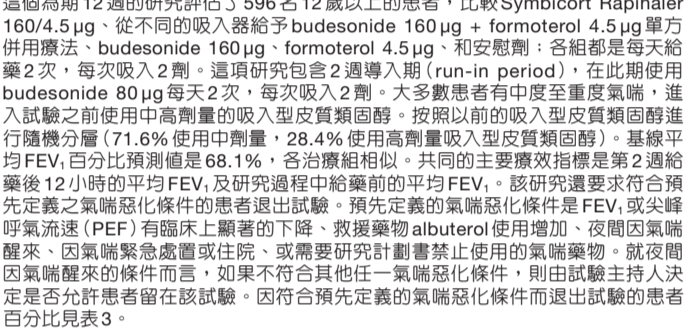


表 3 因符合預先定義的氣喘惡化條件而退出試驗的患者人數及百分比 (試驗 1)

	Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg n=124	Budesonide 160 µg plus Formoterol 4.5 µg n=115	Budesonide 160 µg n=109	Formoterol 4.5 µg n=123	安慰劑 n=125
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 ₁ 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 FEV₁ 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，不論退出狀況為何。
* 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 顯示試驗前測量的 FEV₁ (給藥前) 從基線值起達到 12 週的平均百分比變化。由於此類試驗前測量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 FEV₁ 結果。接受 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 的治療患者，其給藥前 FEV₁ 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%)。

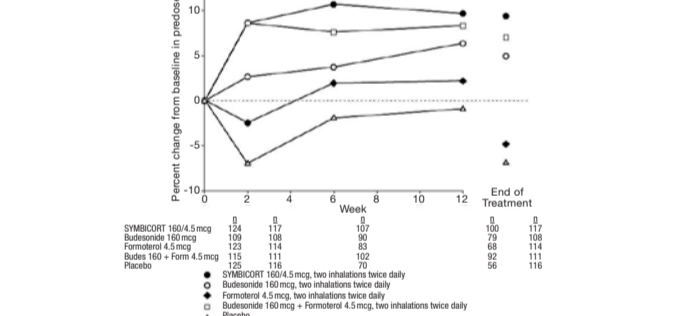


表 4 列出 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 每天 2 次對選定的次要療效變量的影響，包括早上和晚上的 PEF，albuterol 救援藥物使用，以及 0-3 級量表的 24 小時氣喘症狀評分。

表 4 選定的次要療效變量的平均值 (試驗 1)

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

用在 COPD 的臨床療效

Symbicort Rapihaler

Symbicort Rapihaler 80/4.5 和 Symbicort Rapihaler 160/4.5 用於 COPD 患者呼吸困難的維持治療的療效是在兩項為期 6 個月 (試驗 1) 和 12 個月 (試驗 2) 總共納入 3668 名患者 (2416 名男性和 1252 名女性) 的隨機、雙盲、安慰劑對照多中心研究評估。大多數患者 (93%) 是已知名人。要求所有患者在進入臨床試驗前，年齡至少為 40 歲、FEV₁ 小於或等於 50% 預測值、臨床診斷為具有症狀 COPD 並至少持續 2 年。吸煙史至少 10 包年。進入試驗的患者，其在基線使用吸入型支氣管擴張劑之前平均 FEV₁ 為 34% 預計值。在導入期，48% 患者使用吸入型皮質類固醇，52.7% 患者使用短效抗膽鹼能支氣管擴張劑。隨機化時，吸入型皮質類固醇併用，而先前以短效抗膽鹼能支氣管擴張劑治療的患者，則同意使用穩定劑量的 ipratropium bromide。這兩項試驗共同的主要療效指標是在治療期間給藥前和給藥後 1 小時 FEV₁ 從基線值起的平均改善。試驗 1 和試驗 2 的結果說明如下。

試驗 1 這個為期 6 個月的安慰劑對照研究，納入 1704 名 COPD 患者 (基線平均 % FEV₁ 預測值的範圍是 33.5%-34.7%)，證明 Symbicort Rapihaler 治療 COPD 氣流阻塞的療效和安全性。患者被隨機分配到以下任一治療組：Symbicort Rapihaler 160/4.5 (n=277)、Symbicort Rapihaler 80/4.5 (n=281)、budesonide 160 µg + formoterol 4.5 µg (n=287)、budesonide 160 µg (n=275)、formoterol 4.5 µg (n=284) 或安慰劑 (n=300)。接受 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 每天 2 次，每次吸入 2 劑的患者，在治療期間給藥前 FEV₁ 從基線值起的平均改善值 [0.08 L, 10.7%)、明顯比 formoterol 4.5 µg 組 [0.04 L, 6.9%) 和安慰劑組 [0.01 L, 2.2%) 大 (見圖 5)。接受 Symbicort Rapihaler 80/4.5 µg 每天 2 次，每次吸入 2 劑的患者，在治療期間給藥前 FEV₁ 從基線值起的平均改善值沒有比 formoterol 4.5 µg 組大。

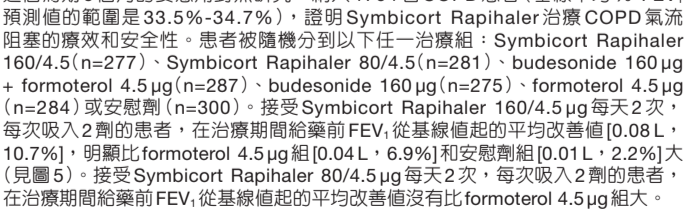
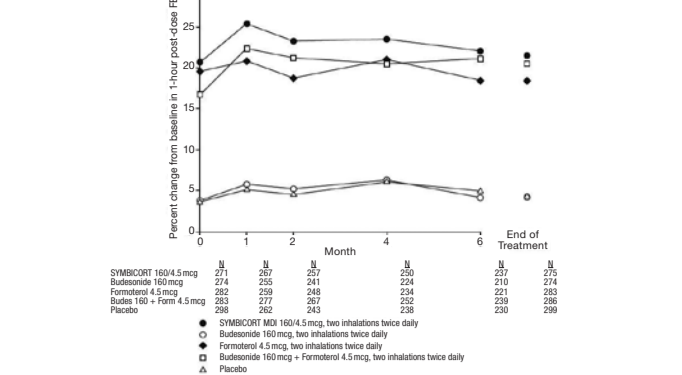


圖 5 從基線值起達到 6 個月期間給藥前 FEV₁ 的平均百分比變化 (試驗 1)

接受 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 每天 2 次，每次吸入 2 劑的患者，在治

療期間給藥後 1 小時 FEV₁ 從基線值起的平均改善值 [0.20 L, 22.6%)，明顯比 budesonide 160 µg [0.03 L, 4.9%) 和安慰劑 [0.03 L, 4.1%) 大 (見圖 6)。

圖 6 從基線值起達到 6 個月期間給藥後 1 小時 FEV₁ 的平均百分比變化 (試驗 1)



試驗 2

這個為期 12 個月安慰劑對照研究，納入 1964 名 COPD 患者 (基線平均 % FEV₁ 預測值的範圍是 33.7%-35.5%)，證明 Symbicort Rapihaler 治療 COPD 氣流阻塞的療效和安全性。患者被隨機分配到以下任一治療組：Symbicort Rapihaler 160/4.5 (n=494)、Symbicort Rapihaler 80/4.5 (n=494)、formoterol 4.5 µg (n=495)、或安慰劑 (n=481)。接受 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 每天 2 次，每次吸入 2 劑的患者，在治療期間給藥前 FEV₁ 從基線值起的平均改善值 [0.10 L, 10.8%)，明顯比 formoterol 4.5 µg 組 [0.06 L, 7.2%) 和安慰劑組 [0.01 L, 2.8%) 大。接受 Symbicort Rapihaler 80/4.5 µg 每天 2 次，每次吸入 2 劑的患者，在治療期間給藥前 FEV₁ 從基線值起的平均改善值沒有比 formoterol 組大。接受 Symbicort Rapihaler 160/4.5 µg 每天 2 次，每次吸入 2 劑的患者，在治療期間給藥前 FEV₁ 從基線值起的平均改善值 [0.21 L, 24.0%)，明顯比安慰劑組 [0.02 L, 5.2%) 大。

在試驗 1 (n=99) 和試驗 2 (n=121) 的一組患者子集取得 12 小時連續的 FEV₁ 測量值。支氣管擴張作用開始的中位時間 (定義為 FEV₁ 從基線值起增加 15% 以上) 發生在給藥後 5 分鐘。FEV₁ 的最大改善 (計算方法是在每個時間點從基線值起的平均變化值) 發生在給藥後約 2 小時。

在試驗 1 和試驗 2，早上和晚上尖峰呼氣流速的改善和救援藥物的減少使用等次要療效指標，都可支持 Symbicort Rapihaler 160/4.5 的療效。

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 的最高血藥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 最高血藥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 的血藥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 1280 mcg 與 formoterol 36 mcg (共 8 劑量) 後，兩個劑型所呈現的 budesonide 與 formoterol 的生理體可用性相似。

在相似劑量下，當 Symbicort Rapihaler 所得到的 budesonide 與 formoterol 的生理體可用性，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 與 OXIS Turbuhaler 後，其 formoterol 全身暴露量的結果大致相似。

Symbicort Turbuhaler

Symbicort Rapihaler 與 Symbicort Turbuhaler 兩種治療的 budesonide 和 formoterol 的全身生理體可用性相似。

分布及代謝：

Formoterol 約有 50% 與血漿蛋白結合，budesonide 則為 90% 左右。Formoterol 之分布體積約為 4 L/kg，budesonide 則為 3 L/kg。Formoterol 經由共同經結合反應去活化 (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 在肝臟經首效反應中進行大量 (90% 左右) 之生理轉化，變成醃皮質類固醇活性較低之代謝物。其主要代謝產物 (6β-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 滲透劑量之 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