



欣必復氣化噴霧劑160/4.5微克/劑量

Synbufo Inhaler 160/4.5 µg/dose

衛部藥製字 第 061164 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每噴一下 (釋出劑量，由吸嘴離開的藥量) 含有budesonide 160 µg和formoterol fumarate dihydrate (延胡索酸鹽二水合物) 4.5 µg。

Formoterol fumarate dihydrate在下文中簡稱“formoterol”。

1.2 賦形劑

Propellant HFA 227ea, Povidone K25, Polyethylene glycol 1000

1.3 劑型

氣化噴霧劑。

1.4 藥品外觀

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 (160/4.5µg)劑量。

2 適應症

2.1 氣喘 (Asthma)

Synbufo Inhaler適用於適合使用吸入型皮質類固醇及長效 β_2 作用劑 (β_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 β_2 作用劑未能充分控制氣喘的病人。

2.2 慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)

Synbufo Inhaler適用於患有中至重度COPD，頻繁出現症狀及有惡化病史之病人的常規治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 氣喘 (Asthma)

Synbufo Inhaler並非用於氣喘之起始治療。Synbufo Inhaler之成份的劑量必須依個人需要及疾病的嚴重程度來調整。開始合併治療及調整維持劑量時，皆須考量上述情況。如果個別病人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之皮質類固醇及/或 β_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。

Synbufo Inhaler維持療法

以Synbufo Inhaler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藥物。應勸病人隨時備妥另一種速效型支氣管擴張劑，作為急性緩解藥物。

病人應定期接受醫師再評估，以確保所用的Synbufo Inhaler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，下一步治療計畫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，將劑量調整至最低有效劑量，包括Synbufo Inhaler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 µg/劑量
成人(18歲以上)	每天2次，每次吸入2劑。 有些病人可能需要每天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。

3.1.2 慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)**給藥說明 - COPD**

年齡組別	160/4.5 µg/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。

老年病人並不需要調整劑量。

沒有肝或腎功能不全病人使用Synbufo Inhaler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病人，其藥物暴露量會增加。

3.1.3 正確使用Synbufo Inhaler的說明

按壓Synbufo Inhaler時，定量的懸液會從藥罐中高速排出。當病人按壓吸入器，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：指導病人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。
- 把吸嘴含入口中，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。

4 禁忌**【依文獻記載】**

對budesonide、formoterol或任何賦形劑過敏。

目前無已知之配伍禁忌。

5 警語及注意事項

【依文獻記載】

5.1 警語/注意事項

要停止治療時，建議以逐漸降低劑量的方式至停藥，而且不可突然停藥。

如果病人發現治療無效，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，或在病人有感染時，給予抗生素治療。

病人應被告知要隨時攜帶急性緩解之吸入劑。

應提醒病人，即使沒有症狀，也要每天依照處方使用Synbufo Inhaler。預防性使用Synbufo Inhaler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Synbufo Inhaler的劑量。應定期評估病人狀況，因為逐步調降劑量很重要。應使用Synbufo Inhaler的最低有效劑量（請參閱3.1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Synbufo Inhaler治療。

使用Synbufo Inhaler治療期間，可能會出現嚴重氣喘相關不良事件和病情加重。應要求病人繼續治療，但如果開始用Synbufo Inhaler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Synbufo Inhaler；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病人。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Synbufo Inhaler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Synbufo Inhaler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，但是病人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病人，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，應教導病人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7.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抑制劑的病人，不建議使用Synbufo Inhaler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）的病人，使用Synbufo Inhaler治療時，應特別小心。

治療有QTc間期延長的病人時要小心監測，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病人，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 β_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 β_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 β_2 作用劑，糖尿病病人使用本藥時，應加強血糖控制。

視覺障礙可能在使用全身性類固醇或外用類固醇時發生。若病人出現如視力模糊或其他視覺障礙的症狀，應考慮將病人轉介予眼科醫師，以評估其可能之因素，包括白內障、青光眼或罕見疾病如中心性漿液性脈絡膜視網膜病變（central serous chorioretinopathy, CSCR），曾發現在使用全身性及外用類固醇後發生CSCR。

5.3 操作機械能力

預期Synbufo Inhaler對開車及操作機器之能力沒有不良影響。

6 特殊族群注意事項

【依文獻記載】

6.1 懷孕

就Synbufo Inhaler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醣皮質類固醇，可能會增加子宮內生長遲緩，成人心血管疾病，和醣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Synbufo Inhaler。應該使用能維持氣喘症狀控制的budesonide最低有效劑量。

6.2 哺乳

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Synbufo Inhaler。

6.8 其他族群

6.8.1 肺炎（COPD病人）

在使用吸入型類固醇的COPD病人中，觀察到肺炎的發生率增加，包含需要住院的肺炎。一些研究中顯示，隨著類固醇的劑量升高，肺炎的風險也隨之上升，但此現象尚未在全部的研究中被證實。

在相同類型的吸入型類固醇產品之間，目前沒有確實的臨床證據顯示其肺炎風險程度有差異。

由於此類感染的臨床徵象與COPD急性惡化時的症狀有所重疊，對於COPD病人發生肺炎的可能性應保持警覺。

COPD病人中肺炎的風險指標包括吸菸、高齡、低身體質量指數（BMI）及嚴重COPD。

7 交互作用

【依文獻記載】

併用Ketoconazole 200mg每天一次，會使口服budesonide（3mg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抑制劑的病人，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，Synbufo Inhaler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間期且增加心室心律不整的風險。

併用L-Dopa、L-thyroxine、oxytocin及酒精會使心臟對 β_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。

病人若併用含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，可能會增強其不良反應。

低血鉀症會使服用毛地黃（digitalis glycosides）之病人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。

8 副作用/不良反應

【依文獻記載】

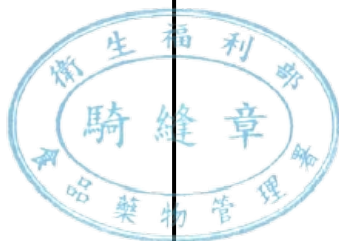
8.1 臨床重要副作用/不良反應

因為Synbufo Inhaler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 β_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 $\geq 1\% - < 10\%$	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、肺炎（COPD病人）
	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 $\geq 0.1\% - < 1\%$	心臟方面的異常：	心搏過速
	眼睛視力方面異常：	視力模糊（參見5.警語及注意事項）
	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 $\geq 0.01\% - < 0.1\%$	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，有極少數的病人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 β_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。

9 過量

【依文獻記載】

Formoterol用藥過量時會出現 β_2 作用劑之典型不良反應：顫抖、頭痛、心悸、和心博過速。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。

10 藥理特性

【依文獻記載】

10.1 作用機轉

Synbufo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_2 腎上腺素作用劑，吸入後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分鐘內即開始作用；投予一次劑量後，其有效時間可維持12小時。

10.2 藥效藥理特性

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

10.3 臨床前安全性資料

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，醣皮質類固醇如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6.1懷孕與6.2哺乳）。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。

Synbufo Inhaler含有聚維酮（povidone，polyvinylpyrrolidone）K25，聚乙二醇（polyethylene glycol）1000和加壓的液體推進劑Propellant HFA 227ea等賦形劑。

Propellant HFA 227ea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Synbufo Inhaler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。

11 藥物動力學特性

【依文獻記載】

吸收：

Budesonide合併Formoterol吸入劑

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。

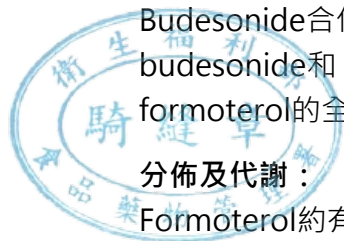
在健康受試者和中度氣喘病人使用Budesonide合併Formoterol吸入劑的研究中，budesonide的最高血漿濃度出現在給藥後約30分鐘，formoterol則出現在給藥後10分鐘。健康受試者的formoterol最高血漿濃度比氣喘病人高出30-40%；然而，總全身暴露量則與氣喘病人差不多。

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Budesonide合併Formoterol吸入劑與Budesonide合併Formoterol乾粉吸入劑在成人健康受試者身上投予budesonide 1280 µg與formoterol 36 µg(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Budesonide合併Formoterol吸入劑所得到的budesonide與formoterol的生體可用率，也與其單一成分藥物（包括Budesonide乾粉吸入劑、Formoterol乾粉吸入劑及特製的Budesonide HFA 加壓吸入懸浮液）相似。投予Budesonide合併Formoterol吸入劑和formoterol乾粉吸入劑後，其formoterol全身暴露量的結果大致相似。

Budesonide合併Formoterol乾粉吸入劑



Budesonide合併Formoterol吸入劑和Budesonide合併Formoterol乾粉吸入劑兩種治療的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，變成醣皮質類固醇活性較低之代謝物。其主代謝產物（6 β -OH-budesonide 及16 α -OHprednisolone）之醣皮質類固醇活性，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1.4L/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（1.2L/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病人的藥物動力學目前尚未確知。

但budesonide及formoterol在肝功能不全病人之藥物暴露量可能會增加。

12 臨床試驗資料

【依文獻記載】

12.1 在氣喘的臨床療效

有兩個臨床試驗研究Budesonide合併Formoterol吸入劑在12歲以上的氣喘病人的使用，在這兩個臨床試驗中，Budesonide合併Formoterol吸入劑與各別單方相比，在多數療效指標均較單用budesonide或是formoterol改善。

試驗1：使用Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5的臨床試驗

這個為期12週的研究評估了596名12歲以上的病人，比較Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 μ g、從不同的吸入器給予budesonide 160 μ g+ formoterol 4.5 μ g單方併用療法、budesonide 160 μ g、formoterol 4.5 μ 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 μ g每天2次，每次吸入2劑。大多數病人有中度至重度氣喘，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FEV₁百分比預測值是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FEV₁及研究過程中給藥前的平均FEV₁。該研究還要求符合預先定義之氣喘惡化條件的病人退出試驗。預先定義的氣喘惡化條件是FEV₁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病人留在該試驗。因符合預先定義的氣喘惡化條件而退出試

驗的病人百分比見表2。

表2 因符合預先定義的氣喘惡化條件而退出試驗的病人人數及百分比(試驗1)

	Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 µg n=124	Budesonide 160 µg 加 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病人*	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病人†	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病人的個人條件，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病人留在該試驗。

圖1顯示給藥前測量的FEV₁ (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FEV₁結果。接受Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 µg的病人在治療結束時，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%)。

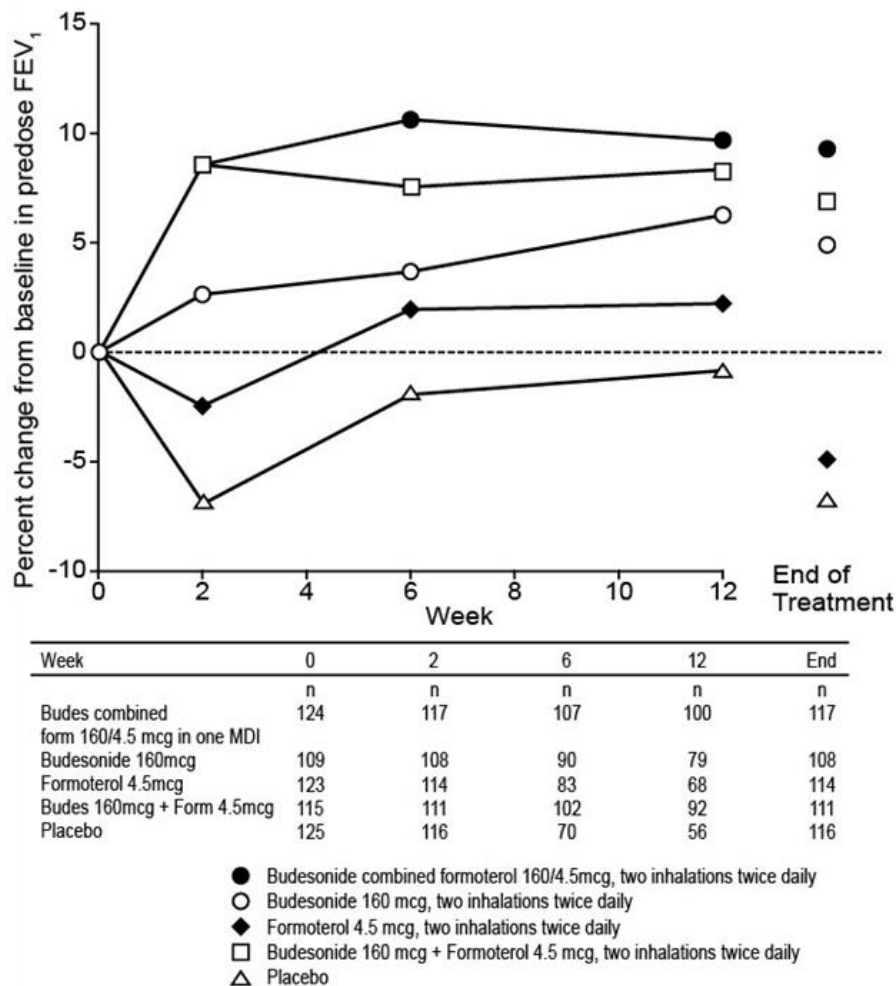
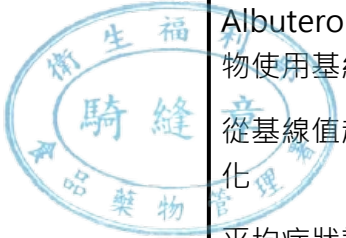
圖1、從基線值起到12週的給藥前FEV₁平均百分比變化 (試驗1)

表3、列出Budesonide合併Formoterol吸入劑 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	Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 µg n*=124	Budesonide 160 µg 加 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

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

氣喘對病人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。

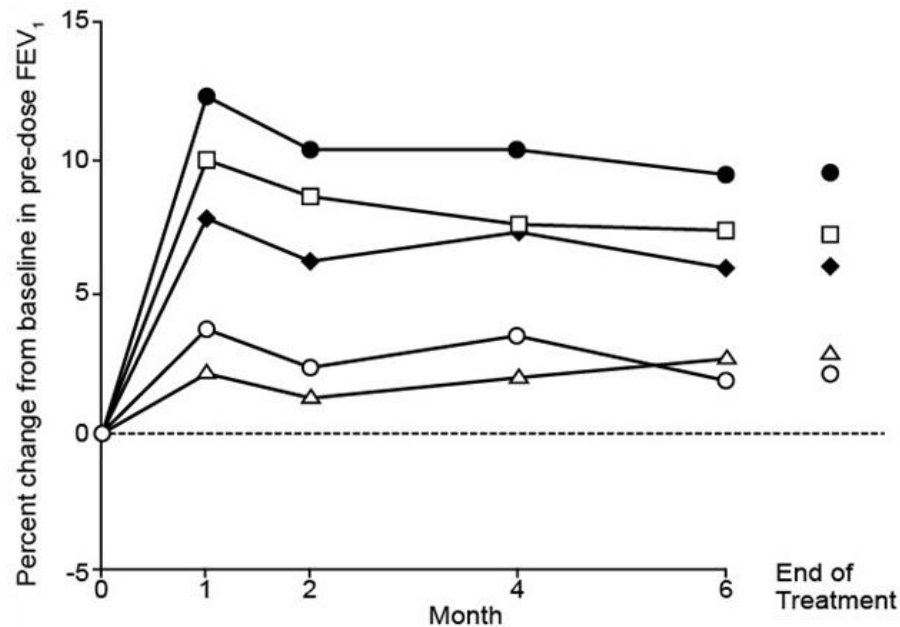
接受Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 μg 的病人，其氣喘病人整體生活品質有臨床上顯著的改善，其定義為在治療組之間整體AQLQ分數從基線值起的變化平均差大於0.5分 (與安慰劑相比，AQLQ分數差距為0.70 [95% CI 0.47, 0.93])。

12.2 用在COPD的臨床療效

Budesonide合併Formoterol吸入劑80/4.5 μg 和Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 μg 用於COPD病人呼吸道阻塞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名病人 (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。大多數病人 (93%) 是白種人。要求所有病人在進入臨床試驗前，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至少持續2年，吸煙史至少10包/年。進入試驗的病人，其在基線使用支氣管擴張劑之前平均FEV₁為34%預計值。在導入期，48%病人使用吸入型皮質類固醇，52.7%病人使用短效抗膽鹼支氣管擴張劑。隨機分組時，吸入型皮質類固醇須停用，而先前以短效抗膽鹼支氣管擴張劑治療的病人，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從基線值起的平均變化。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病人 (基線平均% FEV₁預測值的範圍是33.5%-34.7%)，證明Budesonide合併Formoterol吸入劑治療COPD氣流阻塞的療效和安全性。病人被隨機分到以下任一治療組：Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 μg (n=277)、Budesonide合併Formoterol吸入劑80/4.5 μg (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Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 μg 每天2次，每次吸入2劑的病人，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2)。接受Budesonide合併Formoterol吸入劑80/4.5 μg 每天2次，每次吸入2劑的病人，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。



Month	0	1	2	4	6	End
	n	n	n	n	n	n
Budes combined form 160/4.5 mcg in one MDI	275	266	259	250	238	266
Budesonide 160mcg	274	262	242	227	210	265
Formoterol 4.5mcg	283	263	250	235	223	263
Budes 160mcg + Form 4.5mcg	286	278	267	253	238	279
Placebo	299	266	245	238	230	270

- Budesonide combined formoterol 160/4.5mcg, two inhalations twice daily
- Budesonide 160 mcg, two inhalations twice daily
- ◆ Formoterol 4.5 mcg, two inhalations twice daily
- Budesonide 160 mcg + Formoterol 4.5 mcg, two inhalations twice daily
- △ Placebo

圖2、從基線值起到6個月期間給藥前FEV₁的平均百分比變化（試驗1）

接受Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 µg 每天2次，每次吸入2劑的病人，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3）。

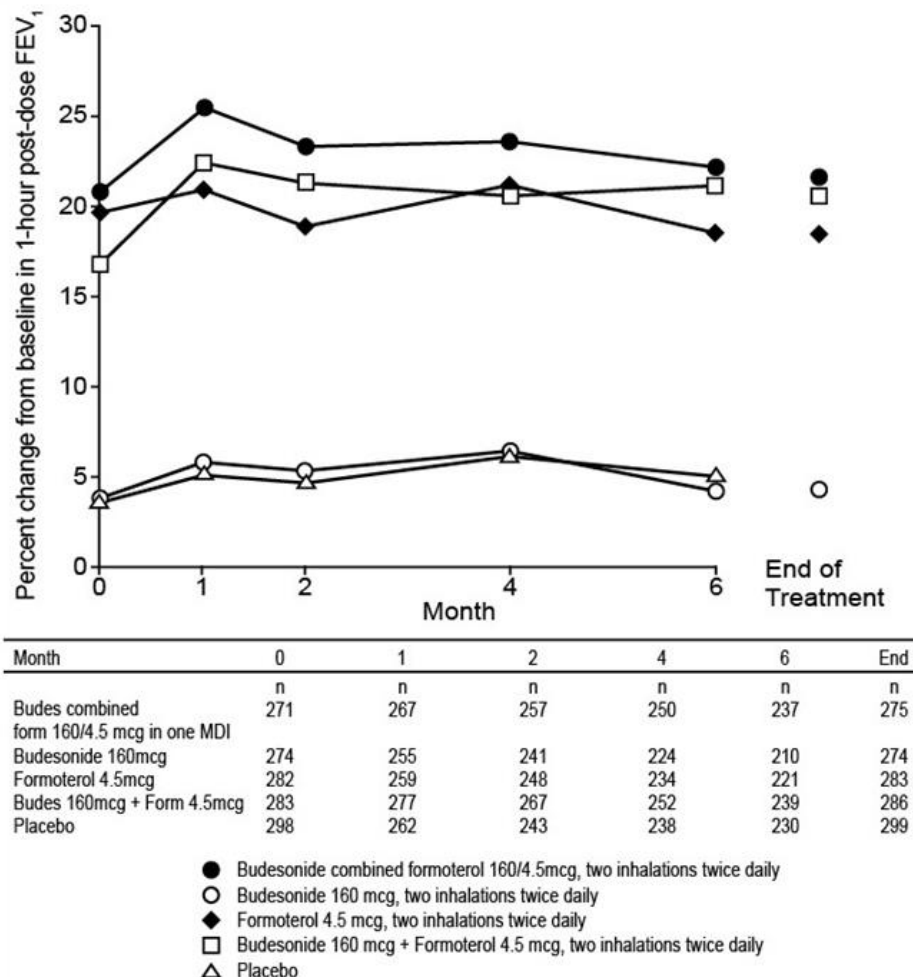


圖3、從基線值起到6個月期間給藥後1小時FEV₁的平均百分比變化（試驗1）

試驗2

這個為期12個月安慰劑對照研究，納入1964名COPD病人（基線平均% FEV₁預測值的範圍是33.7%-35.5%），證明Budesonide合併Formoterol吸入劑治療COPD氣流阻塞的療效和安全性。病人被隨機分配到以下任一治療組：Budesonide合併Formoterol吸入劑

160/4.5 µg (n=494)、Budesonide合併Formoterol吸入劑80/4.5 µg (n=494)、formoterol 4.5 µg (n=495)、或安慰劑 (n=481)。接受Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 µg 每天2次，每次吸入2劑的病人，在治療期間給藥前FEV₁從基線值起的平均改善值[0.10L · 10.8%]，明顯比formoterol 4.5 µg組[0.06 L · 7.2%]和安慰劑組[0.01L · 2.8%]大。接受Budesonide合併Formoterol吸入劑80/4.5 µg每天2次，每次吸入2劑的病人，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Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 µg每天2次，每次吸入2劑的病人，在治療期間給藥後1小時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) 的一個病人子集取得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Budesonide合併Formoterol吸入劑160/4.5 µg的療效。

13.1 包裝

每瓶吸入器個別包裝於裝有乾燥劑之鋁箔袋中。

13.2 效期

請參閱外盒標示。

拆開箔袋之後，保存期限是3個月。

13.3 儲存條件

請勿存放於30°C以上。

13.4 儲存注意事項

吸入器吸嘴朝下。

置放於兒童拿不到、看不到的地方。

Synbufo Inhaler使用後，請務必蓋緊吸嘴蓋。

14 病人使用須知

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。

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Synbufo Inhaler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：

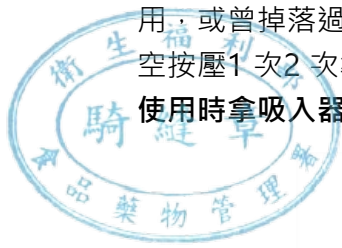
當您第一次取得吸入器，它已經組裝好了。請不要把您的吸入器拆開。如果它鬆開了，便將它放回，繼續按指示使用。



圖1

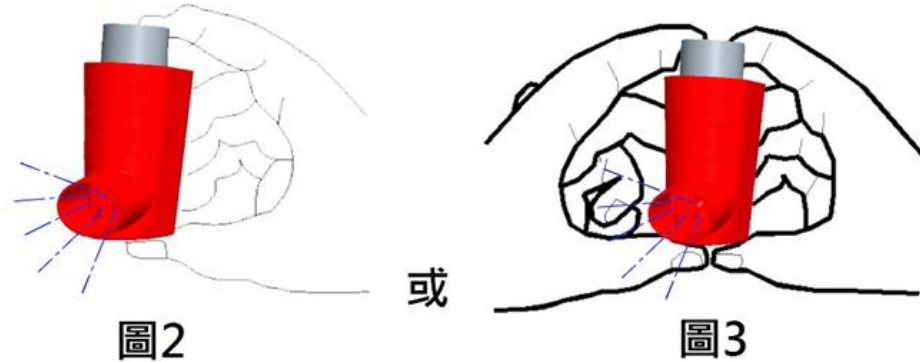
準備使用您的吸入器：

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，則應充分搖動它5 秒，並直立對空按壓1 次，之後再應充分搖動它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：



用藥：

1. 每次使用前應充分搖動吸入器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食指，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，則充分搖動吸入器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：

- 吸入器背面附有計數器，其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Synbufo Inhaler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Synbufo Inhaler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。



製造廠

健喬信元醫藥生技股份有限公司健
喬廠

303 新竹縣湖口鄉中興村工業一路 6 號

藥商

益得生物科技股份有限公司

114 台北市內湖區瑞光路358巷36號3樓