



# 昂帝博吸入膠囊110/50微克

## Ultibro Breezhaler 110/50 microgram, inhalation powder hard capsules

衛部藥輸字 第 026301 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-02

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

每粒膠囊含有143微克indacaterol maleate相當於110微克indacaterol，以及63微克glycopyrronium bromide相當於 50 微克glycopyrronium。

輸出劑量(離開吸入器的劑量) 為110微克indacaterol maleate，相當於85微克indacaterol，及54微克glycopyrronium bromide，相當於 43 微克 glycopyrronium。

#### 1.2 賦形劑

每粒膠囊含 24.757 毫克 lactose (as monohydrate)。

##### 賦形劑

##### 膠囊中含有

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

##### 膠囊殼含有

Hypromellose、Calcium chloride、FD&C Yellow 5/Tartrazine、Printing ink, black and blue。

#### 1.3 劑型

吸入粉劑硬膠囊裝。

#### 1.4 藥品外觀

黃色透明膠囊帽及自然透明的膠囊體，內含白色或幾乎白色粉末。膠囊體上印有產品代碼“IGP110.50” 藍色字樣於藍色雙線下方，膠囊帽印有黑色的公司標識。

### 2 適應症

慢性阻塞性肺疾(COPD;包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療。降低有惡化病史病人之COPD惡化。

### 3 用法及用量

本藥須由醫師處方使用

#### 3.1 用法用量

建議劑量為一次一粒膠囊，使用Ultibro Breezhaler吸入器每天吸一次。

Ultibro Breezhaler建議在每日相同的時間使用。若錯過一次的劑量，應儘速在同一天內用藥。應指導病人一天不可使用超過一個劑量。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 3.3.1 腎功能不全

輕度至中度腎功能不全病人可使用建議劑量之Ultibro Breezhaler。重度腎功能不全或末期腎疾病需洗腎的病人，僅在預期的效益大於潛在危險時，才可使用（見「5.警語及注意事項及11.藥物動力學」）。

#### 3.3.2 肝功能不全

輕度至中度肝功能不全的病人可使用建議劑量之Ultibro Breezhaler。無重度肝功能不全病人使用Ultibro Breezhaler之資料，因此，應謹慎使用於這些病人（見「5.警語及注意事項」）。

#### 3.3.3 兒童(18歲以下)

Ultibro Breezhaler不應使用於18歲以下的兒童族群。

#### 3.3.4 老人(75歲及75歲以上)

75歲以上（含75歲）老年病人可使用建議劑量之Ultibro Breezhaler。

### 3.4 給藥方法

僅可吸入使用。膠囊不可吞服。

膠囊只可使用Ultibro Breezhaler 吸入器給藥（見「14.病人使用須知」）。

應教導病人正確的給藥方法。若病人的呼吸情形未獲改善，應詢問病人是否吞服此藥，而非吸入此藥。

給藥前教導病人使用藥品的方法見「14.病人使用須知」。

## 4 禁忌

對主成分或章節中所列「賦形劑」過敏者。

## 5 警語及注意事項

Ultibro Breezhaler不應與含有與本品成分同類別的長效beta-腎上腺素受體作用劑或長效蕁毒鹼受體拮抗劑的藥品併用（見「7.交互作用」）。

### 5.1 警語/注意事項

#### 5.1.1 氣喘

Ultibro Breezhaler 不可用來治療氣喘，因缺乏治療此適應症的資料。

長效 $\beta_2$ 腎上腺素受體作用劑用於治療氣喘時，可能會增加發生氣喘相關嚴重不良事件的風險，包括氣喘相關的死亡。

#### 5.1.2 不可用於急性發作

Ultibro Breezhaler並非用於氣管痙攣急性症狀發生時的治療。

#### 5.1.3 過敏

Ultibro Breezhaler所含成分indacaterol或glycopyrronium，曾有報告在給藥後發生立即性過敏反應。若有過敏反應症狀發生時，特別是血管性水腫(包括呼吸或吞嚥困難，舌頭

、嘴唇或臉腫脹)，蕁麻疹，皮膚紅疹，應立即停藥，並採用替代療法。

#### 5.1.4 逆理性支氣管痙攣(Paradoxical bronchospasm)

Ultibro Breezhaler的臨床試驗未發現逆理性支氣管痙攣，但其他吸入劑的治療曾觀察到逆理性支氣管痙攣，且可能具有生命威脅性。若發生逆理性支氣管痙攣時，應立即停藥並採取其他治療方法。

#### 5.1.5 與glycopyrronium相關之抗膽鹼作用

如同其他抗膽鹼性藥物，有隅角性青光眼或尿滯留病人使用Ultibro Breezhaler須小心使用。

病人應被告知若發生隅角性青光眼徵兆及症狀時，應停用Ultibro Breezhaler並立即告知醫師是否可能有隅角性青光眼徵兆及症狀發生。

#### 5.1.6 重度腎功能不全

輕度至中度腎功能不全的病人，glycopyrronium總體全身曝露量（ $AUC_{last}$ ）會中度增加，平均增加至1.4倍。重度腎功能不全及腎病末期的病人，會增加至2.2倍。重度腎功能不全病人（預估腎絲球過濾速率低於 $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）包括末期腎疾病需洗腎的病人，僅在預期的效益大於潛在危險時，才可使用Ultibro Breezhaler（見「11.藥物動力學」）。應密切監測這些病人可能發生的藥品不良反應。

#### 5.1.7 Beta-腎上腺素受體作用劑的全身性作用

雖然接受Ultibro Breezhaler建議劑量後通常未觀察到對心血管系統有臨床相關的影響，但與其他含有Beta2-腎上腺素受體作用劑的化合物一樣，對於患有心血管疾病(冠狀動脈疾病、急性心肌梗塞、心律不整、高血壓)的病人、驚厥性疾病或甲狀腺毒症病人、以及對Beta2-腎上腺素受體作用劑反應異常的病人，應謹慎使用Ultibro Breezhaler。與其他含有吸入性Beta2-腎上腺素受體作用劑的藥物一樣，Ultibro Breezhaler的使用頻率或劑量不應高於建議劑量。

#### 5.1.8 Beta-腎上腺素受體作用劑有關的心血管作用

如同其他含Beta2-腎上腺素受體作用劑藥物,Ultibro Breezhaler應謹慎使用於患有心血管疾病的病人,因Beta2-腎上腺素受體作用劑在有些病人可能產生臨床上明顯的心血管作用如脈搏增加、血壓上升和/或症狀，若使用本品有這些作用發生時，可能需要停藥。此外，曾有報告顯示beta-腎上腺素受體作用劑會產生心電圖的改變，例如T波變平、QT間隔延長、ST段下降，但這些現象是否具有臨床的意義仍未知。因此，長效beta2-腎上腺素受體作用劑(LABA)或含長效beta2-腎上腺素受體作用劑，如Ultibro Breezhaler應謹慎使用於已知或疑似有QT間隔延長或接受會影響QT間隔藥物治療的病人。

Beta-腎上腺素受體作用劑有關的不穩定型缺血性心臟病、左心室衰竭、曾有心肌梗塞病史(慢性穩定型心房顫動除外)、曾有QT間隔延長徵候群病史或QTc (Fridericia method)延長 (>450 ms)的病人都排除於臨床試驗，因此無使用於這類病人的經驗。Ultibro Breezhaler應小心使用於這類病人。

### 5.1.9 Beta—腎上腺素受體作用劑有關的低血鉀症

有些病人使用beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑可能產生明顯的低血鉀症，可能因此引發心血管的不良反應。血清鉀離子濃度降低通常是暫時性的，無需再補充鉀離子。嚴重慢性阻塞性肺疾的病人組織缺氧和併用的藥物可能加重低血鉀的情形，可能會增加心律不整的風險(見「7. 交互作用」)。

臨床試驗中Ultibro Breezhaler在建議的治療劑量下，未發現臨床上明顯的低血鉀症(見「10.2. 藥效藥理特性」)。

### 5.1.10 Beta—腎上腺素受體作用劑有關的高血糖症

吸入高劑量的beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑可能使血漿的葡萄糖濃度升高。開始使用Ultibro Breezhaler治療時，應更嚴密監測糖尿病病人的血漿葡萄糖濃度。

在長期臨床試驗期間([ENLIGHTEN] 與 [RADIATE])，以Ultibro Breezhaler治療的病人發生臨床上血糖顯著改變的病人比例(4.9%)高於安慰劑組(2.7%)。Ultibro Breezhaler並未針對血糖控制不佳的糖尿病人進行研究。

### 5.1.11 賦形劑

患有罕見遺傳性半乳糖不耐受症、乳糖不耐受症或葡萄糖-半乳糖吸收異常的病人不應使用本品。

## 5.3 操作機械能力

本品不會影響駕駛和操作機械的能力，但發生頭暈時可能會影響駕駛和操作機械的能力(見「8 副作用/不良反應」)

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 懷孕

##### 風險摘要

尚無對孕婦進行充分且控制良好的試驗以告知與產品相關的風險。同樣地，並無關於孕婦使用indacaterol或glycopyrronium的資料。

在大鼠進行的吸入性胚胎-胎兒發育試驗中，Ultibro Breezhaler所有的給藥劑量均未發現對胚胎或胎兒的影響。Indacaterol和glycopyrronium分別於皮下和吸入方式給予後，對大鼠或兔子未發現致畸性。(請參見「10.3 臨床前安全性資料」)。

對人類的潛在風險尚未知。由於沒有足夠的孕婦使用經驗，因此只有在證明對病人的預期效益大於對胎兒的潛在風險時，才應在懷孕期間使用Ultibro Breezhaler。

##### 臨床考量

##### 分娩與生產

##### Indacaterol相關資訊

與其他含有β<sub>2</sub>腎上腺素受體作用劑的藥物一樣，Indacaterol可能會因子宮平滑肌的鬆弛作用而抑制分娩。

##### Glycopyrronium相關資訊

目前未有在分娩與生產使用glycopyrronium吸入劑的資料。在肌肉單一注射劑量為6pg/kg

Glycopyrronium bromide於8位接受剖腹產的孕婦，在給藥86分鐘後，測量臍靜脈和臍動脈的Glycopyrronium bromide濃度分別為 $0.28 \pm 0.25 \text{ ng/ml}$ 、 $0.18 \pm 0.11 \text{ ng/ml}$ ，兩者濃度為低。

資料  
動物資料

Indacaterol：兔子皮下給藥後，在劑量為每日3毫克/公斤時有觀察到對懷孕和胚胎/胎兒發育的不良影響，此劑量超過人類每日吸入150微克所達濃度之500倍以上（根據AUC<sub>0-24h</sub>計算而得）。

Glycopyrronium：Glycopyrronium以吸入方式給與大鼠或兔子，未發現有致畸胎性。大鼠的生育試驗並未顯示對胎兒產前和產後發育的影響。在懷孕的小鼠、兔子和狗未發現glycopyrronium及其代謝物有明顯通過胎盤的現象。目前動物試驗資料並未發現生殖毒性。

## 6.2 哺乳

Indacaterol和 glycopyrronium及其他代謝物是否會分泌於人類的乳汁中仍未知。並無關於indacaterol和/或glycopyrronium影響母乳哺餵兒童或泌乳量的資料。於皮下和靜脈給藥後，在哺乳大鼠的乳汁中檢測到indacaterol和glycopyrronium（包括其代謝物）。大鼠於靜脈給藥後，Glycopyrronium在乳汁中的濃度比血液中高出10倍。因此只有對婦女預期的效益大於對嬰兒可能的危害時，哺乳婦女才可考量使用Ultibro Breezhaler（見「10.3 臨床前安全性資料」）。

## 6.3 有生育能力的女性與男性

Indacaterol和glycopyrronium相關資訊

生殖毒性試驗及其他動物試驗資料並未顯示造成雄性或雌性生殖方面的問題。

## 6.6 肝功能不全

依據 Ultibro Breezhaler所含成分的個別單方製劑之臨床藥物動力學特性，本品在建議劑量下，可用於輕度及中度肝功能不全的病人。無使用於重度肝功能不全病人的資料。

Indacaterol的 $C_{\max}$ 或AUC在輕度至中度肝功能不全病人未顯示相關的改變。與蛋白質的結合，輕度至中度肝功能不全病人與健康受試者對照組無差異。並未在重度肝功能不全的病人作研究。

並未於肝功能不全病人進行臨床研究。Glycopyrronium主要經由腎臟排除的方式由全身性循環清除。Glycopyrronium於肝功能不全時的肝臟代謝，並不認為會使導致臨床相關性的全身性曝露量增加。

## 6.7 腎功能不全

Ultibro Breezhaler：

依據 Ultibro Breezhaler所含成分的個別單方製劑之臨床藥物動力學特性，本品在建議劑量下，可用於輕度及中度腎功能不全的病人。Ultibro Breezhaler僅在預期效益大於潛在風險時，才可用在重度腎功能不全或腎病末期需要洗腎的病人。

Indacaterol：

因為indacaterol maleate的尿液排除佔全身排除的比例很低，故未在腎功能不全的病人進行研究。

Glycopyrronium :

腎功能不全會影響glycopyrronium bromide的全身性曝露量。輕度至中度腎功能不全的病人總體全身性曝露量 ( $AUC_{last}$ ) 會中度增加，平均增加至1.4倍。重度腎功能不全及腎病末期的病人，會增加至2.2倍。經由族群藥物動力學分析得知，輕度至中度腎功能不全的COPD病人 ( 預估腎絲球過濾率 $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  ) ，可以使用建議劑量的glycopyrronium bromide 。

## 6.8 其他族群

Ultibro Breezhaler

Ultibro Breezhaler以吸入性給藥投與慢性阻塞性肺疾的病人後，族群藥物動力學分析結果顯示年齡、性別和體重(淨體重，lean body weight)對indacaterol和glycopyrronium的全身性曝藥量無顯著的影響。以淨體重(以體重及身高計算)為共變數，全身性曝藥量和淨體重(或體重)呈負相關，但由於改變的幅度或預測淨體重的精確度，無需調整劑量。

Ultibro Breezhaler 以吸入性給藥後，吸菸狀態和肺功能( $FEV_1$ )基值對indacaterol和glycopyrronium的全身性曝藥量無明顯的影響。

Indacaterol

一項COPD病人吸入indacaterol後，評估年齡、性別和體重對全身性曝藥量影響的族群分析顯示，在所有年齡和體重組中可依建議劑量使用indacaterol，而不分性別。

研究indacaterol在兩種不同的UGT1A1基因型中的藥物動力學-全功能[(TA)6，(TA)6]基因型和低活性[(TA)7，(TA)7]基因型(吉伯特氏症候群基因型)。研究顯示，indacaterol穩定狀態的AUC和 $C_{max}$ 在[(TA)7，(TA)7]基因型中高1.2倍，顯示indacaterol之全身曝藥量程度不明顯受UGT1A1基因型變異的影響。

Glycopyrronium

COPD病人的族群藥物動力學分析資料顯示體重和年齡為造成病人個體間全身性曝露量差異的因素。Glycopyrronium在建議劑量下，能安全地使用於所有的年齡及體族群。

性別、吸菸狀態及 $FEV_1$ 基值對全身性曝露量無明顯的影響。

## 6.9 種族/人種

Ultibro Breezhaler :

本品中的兩個主成分在日本人和白人的總體全身性曝露量(AUC)並無明顯的差異。其他人種的藥物動力學資料尚未充足。

Indacaterol :

在不同種族間未發現差異性。於黑人族群治療的經驗有限。

Glycopyrronium :

日本人和白種人的總體全身性曝藥量 ( AUC ) 並無顯著的差異。其他人種的藥物動力學資料尚未充足。

## 7 交互作用

### 7.1 Ultibro Breezhaler有關的交互作用

併用口腔吸入indacaterol和glycopyrronium時，兩個藥品在穩定狀態下，並不會影響彼此的藥物動力學。

並未針對Ultibro Breezhaler執行特定的藥品交互作用研究。Ultibro Breezhaler潛在的交互作用資料為本品中含有兩種單一療法有效成分的潛在交互作用資料。

## 7.2 Indacaterol有關的交互作用

體外研究顯示，indacaterol在達到臨床全身性曝藥量時，其與藥物發生代謝性交互作用的可能性幾乎可忽略（見「11.藥物動力學特性-生物轉換和排除」）。

## 7.3 Beta-腎上腺素受體阻斷劑

腎上腺素受體阻斷劑可能會減弱或拮抗beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑的作用。因此，若無確切必需併用的理由，Ultibro Breezhaler不可和beta-腎上腺素受體阻斷劑(包括眼藥水)併用。若必須併用時，使用對心臟有選擇性的beta-腎上腺素受體阻斷劑為佳，且必須小心使用。

## 7.4 已知可延長QTc間隔的藥物

Ultibro Breezhaler和其他含Beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑的藥物一樣，對於接受單胺氧化酶抑制劑、三環類抗抑鬱藥物或已知可延長QT間隔時間藥物治療的病人，應謹慎使用，因為這些藥物可能會增強QT間隔的任何作用。已知延長QT間隔的藥物可能會增加心室性心律不整的風險(見「5.警語及注意事項」)。

## 7.5 擬交感神經劑

與其他擬交感神經作用劑併用(單獨或作為合併治療的一部份)可能引發indacaterol的不良反應(見「5.警語及注意事項」)。

## 7.6 降低血鉀的藥品

與methylxanthine衍生物、類固醇、或非留鉀利尿劑等會降低血鉀的藥品併用治療，可能使beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑發生低血鉀的副作用，因此，要謹慎使用(見「5.警語及注意事項」)。

## 7.7 藥品代謝和運輸蛋白交互作用

當排除indacaterol的主要酵素CYP3A4和P-glycoprotein (P-gp) 受到抑制時，對indacaterol治療劑量的安全性沒有影響。藥物交互作用的試驗是使用強效且對CYP3A4和P-gp具專一性抑制劑(即ketoconazole、erythromycin verapamil和ritonavir)來進行研究。Verapamil作為P-gp的原型抑制劑，使AUC增加1.4到2倍，C<sub>max</sub>增加1.5倍。紅黴素與indacaterol併用可使AUC升高1.4到1.6倍，C<sub>max</sub>升高1.2倍。對P-gp和CYP3A4同時具有強效抑制作用的ketoconazole，會使AUC和C<sub>max</sub>分別增加2倍和1.4倍。與另一種同時對CYP3A4和P-gp具有強效抑制作用的ritonavir合併使用，AUC會增加1.6-1.8倍，而C<sub>max</sub>不受影響。綜上所述，資料顯示P-gp和CYP3A4的活性作用會影響全身清除率，ketoconazole的強效雙重抑制作用顯示，併用時所產生的最大抑制作用，會使AUC增加2倍。依據臨床試驗中使用600微克劑量的indacaterol治療長達一年的安全性經驗，因藥物交互作用而導致曝藥量增加的幅度並無提高任何安全性疑慮。

## 7.8 Glycopyrronium有關的交互作用

體外研究顯示，glycopyrronium不太可能抑制或誘導其他藥物的代謝，也不可能涉及藥物運輸蛋白的過程。多種酵素參與的代謝在glycopyrronium排除中扮演次要作用角色(見「11. 藥

物動力學特性-生物轉換和排除」)。抑制或誘導glycopyrronium的代謝不太可能導致藥物全身性曝藥量的相關變化。

### 7.9 抗膽鹼性藥物

尚無Ultibro Breezhaler和吸入性含抗膽鹼性藥物併用的研究，因此，不建議與其他含抗膽鹼性藥物併用。

### 7.10 Cimetidine或其他有機陽離子運輸抑制劑

一項於健康受試者進行的臨床試驗，給與cimetidine，一種會影響glycopyrronium腎排除的有機陽離子運輸（Organic cation transport）抑制劑，結果顯示glycopyrronium的曝露量（AUC）增加22%，腎臟清除減少23%。依據此變化程度，glycopyrronium與cimetidine或其他有機陽離子運輸抑制劑併用時，不預期產生臨床相關的藥品交互作用。

## 8 副作用/不良反應

Ultibro Breezhaler的安全性資料為依據本品及本品中個別單一療法成分的使用經驗。

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 安全資料摘要

Ultibro Breezhaler的安全性經驗包括使用建議治療劑量長達15個月的資料。

Ultibro Breezhaler 第III期臨床研發計劃包括11項試驗，納入超過10000名以上臨床診斷為中度至極重度的COPD病人。其中有9項治療持續時間為4週以上的試驗之安全性資料來自4352名曝露於Ultibro Breezhaler 110/50微克每天一次的病人。

Ultibro Breezhaler的藥品不良反應和個別單一療法的成分類似。因Ultibro Breezhaler含有indacaterol和glycopyrroniums成分，與每項單一療法成分相關的藥品不良反應型態及嚴重度，可預期在此複方藥品中觀察到。

安全性資料的敘述，為藥品複方組成中與個別單一療法有效成分相關的抗膽鹼劑及beta-腎上腺素受體作用劑的典型症狀。其他最常見的藥品不良反應(以Ultibro Breezhaler治療的病人通報發生率至少3%，且高於安慰劑組)為頭痛、咳嗽及鼻咽炎。

在建議劑量下，Ultibro Breezhaler對COPD病人的藥物不良反應特性顯示，Beta2-腎上腺素刺激的臨床全身性作用並不顯著。平均心率變化少於每分鐘一次，心動過速並不常見，且通報的發生率低於安慰劑。相較於安慰劑，未能檢測到QTcF的相關延長。顯著的QTcF間隔頻率[如心跳速率 > 450 ms]和低血鉀症的通報與安慰劑相似。

### 8.2 臨床試驗經驗

藥品不良反應頻率分類來自臨床試驗資料，並依據MedDRA系統器官分類列出(表1)。每個不良反應發生頻率的類別採用下列的定義(CIOMS III)：極常見( $\geq 1/10$ )；常見 ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )；不常見( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )；罕見 ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ )；極罕見( $< 1/10,000$ )。

Ultibro Breezhaler顯示出與個別單方成分類似的藥物不良反應。由於Ultibro Breezhaler含有indacaterol和glycopyrronium，因此與每種單方成分相關的不良反應類型和嚴重度，在合併治療中出現是可預期的。

表1 不良反應列表





不良反應

感染及寄生蟲感染

上呼吸道感染

鼻咽炎

尿道感染

鼻竇炎

鼻炎

免疫系統異常

過敏

血管性水腫<sup>2</sup>

代謝和營養異常

血糖過高症和糖尿病

精神異常

失眠

神經系統異常

頭暈

頭痛

感覺異常

眼部異常

青光眼<sup>1</sup>

心臟異常

缺血性心臟病

心房顫動

心搏過速

心悸

呼吸、胸腔及中膈異常

咳嗽

口咽部疼痛包括喉嚨刺激

頻率分類

極常見

常見

常見

常見

常見

常見

不常見

常見

不常見

常見

常見

罕見

不常見

不常見

不常見

不常見

不常見

常見

常見



逆理性支氣管痙攣	不常見
發聲困難 <sup>2</sup>	不常見
流鼻血	不常見
胃腸道異常	
消化不良	常見
蛀牙	常見
口乾	不常見
腸胃炎	不常見
皮膚及皮下組織異常	
蕁麻疹/發疹	不常見
骨骼肌肉及結締組織異常	
骨骼肌肉疼痛	不常見
肌肉痙攣	不常見
四肢疼痛	不常見
肌肉疼痛	不常見
腎臟及泌尿道異常	
膀胱障礙及尿液滯留	常見
一般異常及給藥部位異常	
發熱 <sup>1</sup>	常見
胸痛	常見
周邊水腫	不常見
疲倦	不常見

1. 在Ultibro Breezhaler複方觀察到但在單一療法成分未觀察到的藥品不良反應。

2. 通報來自上市後經驗；然而，頻率的計算係來自臨床試驗資料。

### 8.3 上市後經驗

通報上市後的疑似藥品不良反應是很重要的，因可持續監測藥品治療的效益和風險。任何疑似藥品不良反應，醫療專業人員應向藥品不良反應中心通報。

### 8.4 特定藥品不良反應的說明

最常見的抗膽鹼不良反應為口乾(0.64%相較於安慰劑0.45%)；但是這項不良反應在使用Ultibro Breezhaler的通報發生頻率低於使用glycopyrronium單一療法。多數口乾通報案例為疑

似藥物相關，且為輕度而無重度。咳嗽為常見，但通常為輕度。

有些嚴重不良事件包括過敏反應和缺血性心臟病，已通報為indacaterol以單一療法給予時的藥品不良反應。使用Ultibro Breezhaler的過敏反應和缺血性心臟病通報發生頻率分別為2.06%相較於安慰劑的1.9%，及0.67%相較於安慰劑的0.78%。

## 9 過量

### 9.1 與Ultibro Breezhaler相關

在健康受試者的單劑試驗中，4倍治療劑量的Ultibro Breezhaler (分為各110/50微克的四個劑量步驟，每步驟分別間隔一小時)耐受良好，對心跳速率、QTc間隔、血清鉀或血糖無相關影響。

COPD病人吸入高達600/100微克的Ultibro Breezhaler達兩週，對心跳速率、QTc間隔、血糖或血清鉀無相關影響。給予300/100和600/100微克Ultibro Breezhaler 14天後，心室性期外收縮增加，但盛行率低且病人數少(給予600/100微克和300/100微克Ultibro Breezhaler的病人數分別為 49人和 51人)，無法進行準確的分析。共記錄到四名病人有非持續性心室性心搏過速，最長發作頻率為9下(4秒)。

過量可能導致beta<sub>2</sub>腎上腺素刺激劑本身的特性產生過度的作用，例如心搏過速、顫抖、心悸、頭痛、噁心、嘔吐、眩暈、心室心律不整、代謝性酸中毒、低血鉀症、和高血糖症，或可能引發抗膽鹼作用，例如眼壓增加(造成眼睛疼痛、視覺障礙、或眼睛變紅)、便秘或排泄困難。可採用支持性和症狀性療法。嚴重時，病人需住院。可考慮使用具有心臟選擇性的beta阻斷劑來治療beta<sub>2</sub>腎上腺素的作用，但beta阻斷劑會誘發支氣管痙攣，僅能在醫師的監督下極小心使用。

### 9.2 與indacaterol相關資訊

COPD病人接受單劑3000微克，與脈搏、收縮壓和QTc間隔的中度增加有關。

### 9.3 與glycopyrronium相關資訊

COPD病人重覆每天一次口腔吸入劑量分別為100和200微克的glycopyrronium持續28天，發現其耐受性良好。

由於口服生體可用率低(約5%)，不慎口服glycopyrronium膠囊而引起急性中毒的可能性不大。

於健康受試者靜脈輸注150微克glycopyrronium bromide (相當於120微克glycopyrronium)後的最高血漿濃度和全身性曝藥總量-分別是glycopyrronium建議劑量 (50微克每天一次)達到穩定狀態的最高血漿濃度和全身性曝藥總量之50倍和6倍，並且耐受性良好。

## 10 藥理特性

### 藥效學特性

藥理治療分類：腎上腺素作用劑和抗膽鹼劑之複方製劑，ATC code: R03AL04。

### 10.1 作用機轉

#### Ultibro Breezhaler

給與Ultibro Breezhaler時會同時吸入indacaterol和glycopyrronium，二種成分的作用機轉不同，作用在不同的受體，產生平滑肌肉鬆弛作用的路徑亦不同，故會有療效加成作用。因

beta<sub>2</sub>-腎上腺受體和M<sub>3</sub>-蕈毒鹼受體在中央氣道和周邊氣道的密度有差別，beta<sub>2</sub>-腎上腺受體對周邊氣道的鬆弛作用較強，而抗膽鹼成分在中央氣道的作用較強。因此，為能在中央和周邊氣道均達到理想的支氣管擴張作用，併用beta<sub>2</sub>-腎上腺受體作用劑和蕈毒鹼受體拮抗劑 ( muscarinic receptor ) 是有益的。

#### Indacaterol

Indacaterol是長效的beta<sub>2</sub>-腎上腺受體作用劑，可一天給藥一次。Beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑的藥理作用，包括indacaterol，至少部份是歸因於刺激細胞內的催化酵素adenyl cyclase，使adenosine triphosphate (ATP)轉化成cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP)。增加cyclic AMP的濃度會使支氣管平滑肌鬆弛。體外試驗顯示indacaterol對beta<sub>2</sub>-腎上腺素作用的活性比beta<sub>1</sub>-腎上腺素接受體高24倍及比beta<sub>3</sub>-腎上腺素接受體高20倍。這種選擇性的特性和formoterol類似。

吸入時，indacaterol局部作用在肺部作為支氣管擴張劑。Indacaterol在nanomolar濃度下，對人類beta<sub>2</sub>-腎上腺素接受體為部份作用劑。在分離的人類支氣管細胞，Indacaterol的起始作用快速且作用時間長。

雖然腎上腺素接受體在支氣管平滑肌上主要為beta<sub>2</sub>-接受體，而在人類的心臟主要為beta<sub>1</sub>-接受體，但在人類心臟也有beta<sub>2</sub>-腎上腺素接受體佔所有腎上腺素接受體的10-50%。Beta<sub>2</sub>-腎上腺素接受體在心臟的實際功能尚未確認，但因這類接受體的存在，即使具有高度選擇性的beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑也有可能對心臟產生作用。

#### Glycopyrronium

Glycopyrronium為長效型吸入性蕈毒鹼受體 ( muscarinic receptor ) 拮抗劑 ( 抗膽鹼 )，一天一次用於慢性阻塞性肺疾(COPD)之支氣管擴張維持治療。在呼吸道中，副交感神經是主要造成支氣管收縮的神經途徑，膽鹼張力是COPD呼吸道阻塞主要的可逆性因素。

Glycopyrronium可阻斷乙醯膽鹼作用於呼吸道平滑肌造成的支氣管收縮，而使支氣管擴張。在五個已知的蕈毒鹼受體(M1-5)中，僅有 M1-3 在人類肺中具有生理功能。Glycopyrronium bromide是具有高親和性的蕈毒鹼受體拮抗劑，於一項放射配體結合(radioligand binding)試驗中，選擇與人類M3和M1受體結合，是選擇與人類M2受體結合的4-5倍以上。在觀察到的受體結合/分離動力學參數和臨床研究中的吸入後的起始作用，顯示有快速的起始作用。

長時間的作用可以部分歸因於肺中持續的藥物濃度，這反映在以glycopyrronium吸入器吸入glycopyrronium後的最終排除半衰期較靜脈注射後的半衰期延長(見「11.藥物動力學特性-排除」)。大鼠吸入glycopyrronium bromide後的肺部藥物動力學資料為此提供了進一步的證據。

## 10.2 藥效藥理特性

### 主要藥效動力學作用

在Ultibro Breezhaler中的複方成分indacaterol和glycopyrronium顯示在給藥後5分鐘內產生快速起始作用。在整個24小時的給藥間隔，藥效均能持續。

在治療26週後，連續測量24小時肺功能(FEV<sub>1</sub>)的結果以評估平均支氣管擴張效果，顯示改善0.32L。各別與indacaterol、glycopyrronium或tiotropium治療組比較結果，顯示Ultibro Breezhaler有較佳的療效(與各組差異為0.11 L)。

相較於安慰劑或個別單方成分治療，無證據顯示Ultibro Breezhaler會隨著治療時間延長而療效減少。

### 次要藥效動力學作用

吸入Beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體作用劑和吸入蕈毒鹼受體拮抗劑的全身性副作用，是全身性Beta<sub>2</sub>-腎上腺素受體活化和蕈毒鹼受體阻斷的結果。已有研究探討Ultibro Breezhaler在健康受試者和

COPD病人中的副作用。

對心跳速率的影響

在健康受試者進行對心跳速率影響的研究中，在4個步驟中單劑給與4倍建議治療劑量的Ultibro Breezhaler，每個給藥步驟間隔1小時，與安慰劑、indacaterol、glycopyrronium和salmeterol比較。

在相同測量時間點和安慰劑組比較，Ultibro Breezhaler治療組心率增加最大值為+5.69 bpm (90% 信賴區間 [2.71, 8.66])，降低的最大值為-2.51 bpm (90% 信賴區間 [-5.48, 0.47])。Ultibro Breezhaler在治療期間對心跳速率的整體影響與其藥效動力學作用無一致性。

Ultibro Breezhaler與indacaterol和glycopyrronium單獨治療相較並未觀察到顯著影響。

在慢性阻塞性肺病病人研究Ultibro Breezhaler 超出治療劑量時對心跳速率的影響，Ultibro Breezhaler對整個24小時的平均心跳速率及給藥後30分鐘、4小時和24小時的心跳速率均無影響。

QT-間隔

在健康受試者進行完整的QT(TQT)研究，吸入性給藥投與高劑量的indacaterol (2倍的建議治療劑量)，未發現對QT間隔產生臨床相關的影響。同樣地，glycopyrronium的TQT研究，以吸入性給藥投與8倍的建議劑量，亦未發現QT延長的現象。

於健康受試者研究Ultibro Breezhaler對QTc間隔的影響，於4個給藥步驟以吸入性投藥給與Ultibro Breezhaler 高達4倍的建議劑量，每個給藥步驟間隔1小時，在相同測量時間點Ultibro Breezhaler較安慰劑組增加的最大的差異值為4.62 ms (90%信賴區間0.40, 0.85 ms)，最多降低值為-2.71 ms (90%信賴區間-6.97, 1.54 ms)，顯示Ultibro Breezhaler如預期，與所含成分的特性相同，對QT間隔不會產生相關的影響。

給與慢性阻塞性肺病的病人超出治療劑量的Ultibro Breezhaler，劑量在150/100微克至600/100微克之間 (相當於輸出劑量116/86微克至464/86微克)，相較於基值30 ms至60 ms之間，Ultibro Breezhaler治療組QTc延長的病人比例較安慰劑組多(16.0%至21.6%，安慰劑組1.9%)，但未發現QTc較基值>60 ms的案例。接受Ultibro Breezhaler最高劑量600/100微克(輸出劑量464/86微克)的病人，絕對QTcF值>450 ms的比例高於安慰劑組(12.2%比5.7%)。

血清鉀離子和血糖濃度

健康受試者給與4倍建議劑量的Ultibro Breezhaler 後，對血清鉀離子濃度的影響很小(相較於安慰劑，最大的差異為-0.14 mmol/L)。血糖濃度最大的變化為0.67 mmol/L。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### Ultibro Breezhaler

針對Ultibro Breezhaler進行的銜接性毒理學評估包括體外和體內安全性藥理學評估、2週大鼠和狗的吸入性毒理研究、13週狗的吸入性毒理研究、以及大鼠吸入後對胚胎-胎兒發育研究。

給與狗所有劑量的Ultibro Breezhaler和個別單方成分，心跳速率均明顯增加。Ultibro Breezhaler對心跳速率的影響，和個別單方藥物所觀察到的心跳速率增加的幅度和時間長度比較，顯示有加成的反應。心電圖間隔的縮短和收縮壓及舒張壓下降亦很明顯。於狗單獨給與indacaterol或給與Ultibro Breezhaler，二者對心肌損傷的發生率和嚴重度相似。在未造成心肌損傷的NOAEL (未觀察到不良反應)劑量下，個別成分全身性曝藥量(AUC)分別為人類的64倍和59倍。

在大鼠胚胎-胎兒發育研究中，Ultibro Breezhaler所有的給藥劑量均未發現對胚胎或胎兒的影響。NOAEL (未觀察到不良反應)的劑量下，indacaterol和glycopyrronium全身性曝藥量(AUC)分別為人類的79倍和126倍。

#### Indacaterol

根據傳統的安全性研究包括藥理學、重覆劑量毒性試驗、基因毒性、可能的致癌性及生殖毒性的試驗，非臨床資料未顯示對人類有特別的傷害。

對狗的試驗中，對心血管系統的影響主要歸因於indacaterol的beta<sub>2</sub>腎上腺素作用，包括心搏過速、心律不整和心肌損害。在嚙齒類動物發現輕微的鼻腔和咽部刺激性。上述所有的發現都是在超過人類最大曝露量的情況下所觀察到的。

在大鼠的生育力試驗中，雖然indacaterol未影響一般的生殖表現，但在發育期前及發育後的大鼠試驗，給與相當於人類治療劑量14倍時，發現懷有第一代 ( F1 ) 的數量降低。Indacaterol及其代謝物快速分泌於哺乳大鼠的乳汁中。Indacaterol對大鼠或兔子不具胚胎毒性或致畸胎性。在兔子皮下方式給予劑量3毫克/公斤/每日時(此劑量超過人類每日吸入150微克indacaterol所達濃度之500倍以上[根據AUC<sub>0-24h</sub>計算而得])，有觀察到骨骼變異的發生率增加。

基因毒性試驗未發現任何的基因突變或染色體損害的可能。在大鼠進行2年的試驗及基因轉殖小鼠進行6個月的致癌性評估。大鼠的良性卵巢肌瘤及卵巢平滑肌增生的發生率增加，在其他beta<sub>2</sub>腎上腺素作用劑的報告中，亦有類似的發現。在小鼠未發現致癌性。這些試驗中的大鼠和小鼠，在未觀察到不良反應時的藥品濃度下的全身曝露量 ( AUC )，至少為人類每日以indacaterol 300微克劑量治療的7倍及49倍。

### Glycopyrronium

在傳統的安全性藥理學、重覆劑量毒性試驗、基因毒性試驗、致癌性風險及對生殖及發育的毒性研究中，非臨床資料未顯示對人類有特別的傷害。

所觀察到的作用，可歸因於glycopyrronium bromide的蕁毒鹼受體拮抗劑作用，包括狗的輕度至中度心跳速率增加，大鼠眼球晶狀體混濁及在大鼠和狗腺體可逆性的分泌減少變化。在大鼠發現呼吸道有輕微的刺激及代償性的變化。所有的發現都是在曝露超過人類最大使用劑量的情況下觀察到的。

Glycopyrronium 以吸入方式給與大鼠或兔子，未發現有致畸胎性。對大鼠的生育力及胎兒出生前後的發育均無影響。在懷孕的小鼠、兔子和狗未發現glycopyrronium bromide及其代謝物有明顯通過胎盤的現象。在哺乳的大鼠發現glycopyrronium bromide ( 包括其代謝物 ) 會分泌於乳汁中，且在母體乳汁中的濃度最高達血中濃度的10倍。

基因毒性研究未顯示glycopyrronium bromide發生任何致突變性或潛在的染色體異常。在基因轉殖的小鼠口服給藥和大鼠吸入性給藥的致癌性研究中，小鼠和大鼠全身性曝露量 ( AUC ) 約相當於人類最大建議劑量的53倍和75倍，未發現致癌性。

## 11 藥物動力學特性

### 吸收

#### Ultibro Breezhaler

吸入性投與Ultibro Breezhaler後，indacaterol和glycopyrronium到達最高血漿濃度的中位時間分別約為15分鐘和5分鐘。

依據體外試驗資料，可預期Ultibro Breezhaler中indacaterol成分運送至肺臟的藥量，和indacaterol單方製劑類似。吸入Ultibro Breezhaler後，indacaterol於穩定狀態的曝露量，與吸入indacaterol單方製劑的全身性曝露量相當或稍低。

indacaterol的絕對生體可用率預估為47%至66%的給藥劑量 (相當於61%至85%的輸出劑量)，而glycopyrronium約為40%的給藥劑量 (相當於47%的輸出劑量)。

吸入Ultibro Breezhaler後，glycopyrronium於穩定狀態的曝露量與吸入glycopyrronium單方製劑的全身性曝露量相當。

#### Indacaterol

單次或重覆吸入indacaterol後達到最高血清濃度的時間中位數約為15分鐘。

Indacaterol的血清濃度隨著每天一次的重覆給藥而增加。Indacaterol每日一次給藥，在12至15天會達到穩定狀態的血中濃度。Indacaterol的平均蓄積比例，例如給藥後24小時AUC，投與輸出劑量60微克至480微克(相當於給藥劑量75微克至600微克)，在第14天或第15天為第1天的2.9至3.8倍。

### Glycopyrronium

使用glycopyrronium吸入器口腔吸入後，glycopyrronium被迅速吸收，並在給藥後5分鐘達到最高血漿濃度。

吸入後約90%的全身性曝藥量是由於肺吸收，而10%是由於胃腸道吸收。口服glycopyrronium的絕對生體可用率估計約為5%。

慢性阻塞性肺疾的病人每日吸入一次，glycopyrronium在一週內可到達藥物動力學的穩定狀態。於穩定狀態下，glycopyrronium每天一次50 microgram的建議治療劑量下，最高及最低血漿濃度分別為166 pg/mL 和 8 pg/mL。Glycopyrronium於穩定狀態的曝露量 (AUC除以給藥間隔) 約為第一劑的1.4至1.7倍。與第一劑相較，穩定狀態下的尿液排泄資料顯示，在25到200微克的劑量範圍內，全身累積量與劑量無關。

### 分佈

#### Indacaterol

Indacaterol靜脈輸注後，最終排除階段的分布體積為2,361-2557 L，顯示其分佈很廣。體外試驗的人類血清和血漿的蛋白質結合率分別約為 94.1-95.3%及95.1-96.2%。

#### Glycopyrronium

靜脈注射給藥後，glycopyrronium於穩定狀態的分佈體積為83 L，末相 (terminal phase) 的分佈體積為376 L。吸入後末相的分佈體積( $V_z/F$ )為7310 L，反映了吸入後排除的速度慢得多。

Glycopyrronium於1至10 ng/mL的濃度下，在體外與血漿蛋白的結合率為38%至41%。這些濃度比每天一次50毫克的建議治療劑量下之血漿穩定狀態平均最高濃度至少高6倍。

### 生物轉換

#### Indacaterol

在人類的吸收、分佈、代謝和排除的試驗中，口服投與放射線標定的indacaterol後，血清中的主要成分為indacaterol原型藥，約佔藥品相關24小時AUC總量的1/3。血清中的代謝物主要是氫氧化衍生物，其次是phenolic O-glucuronide indacaterol和hydroxylated indacaterol。其他的氫氧化衍生物的非鏡相立體異構物 (diastereomer)、N-glucuronide indacaterol和C-及N-dealkylated 代謝物亦檢測出來。

體外試驗顯示UGT1A1 是唯一UGT isoform將indacaterol代謝成phenolic O-glucuronide。

在重組的CYP1A1、CYP2D6和CYP3A4培養基中發現氧化代謝物，CYP3A4是主要負責indacaterol羥化作用(hydroxylation)的異酵素。體外試驗亦顯示indacaterol是低親合性的P-gp 受質。

#### Glycopyrronium

體外代謝研究顯示glycopyrronium bromide在動物和人類的代謝途徑一致。在人類沒有發現特定的代謝物。羥化作用 (hydroxylation) 產生各種的mono-和bis-hydroxylated代謝物，直接水解產生羧酸 (carboxylic acid) 衍生物 (M9)。

研究顯示，多個CYP異酵素參與glycopyrronium的氧化生物轉換。膽鹼酯酶(cholinesterase)家族的成員可能催化水解產生M9。

吸入後，M9的平均全身性曝藥量與母體藥物的曝藥量幅度相同。由於體外研究未顯示肺部代謝，並且靜脈給藥後M9在循環中的重要性不高(約佔母體藥物 $C_{max}$ 和AUC的4%)，因此推測M9是由口腔吸入glycopyrronium bromide時吞入的劑量部分，經體循環前(pre-systemic)的水解和/或經由首渡代

謝(first pass metabolism)形成。吸入以及靜脈給藥後，尿液中僅發現極少量的M9 (即 $\leq 0.5\%$ 的劑量)。重覆吸入後，人體尿液中發現glycopyrronium的葡萄糖醛酸苷和/或硫酸鹽共軛物，約佔3%的劑量。體外抑制研究顯示glycopyrronium bromide不會抑制CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1或CYP3A4/5，流出運輸體MDR1、MRP2或MXR，及回收運輸體OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1或OCT2。體外酵素誘發研究顯示glycopyrronium bromide對試驗中的細胞色素P450異酵素和UGT1A1及運輸體MDR1和MRP2不具有臨床相關的誘發作用。

#### 排除

#### Indacaterol

臨床研究中，由尿中排出未改變的indacaterol原型藥量低於2.5%的輸出劑量 (相當於2%的給藥劑量)。Indacaterol的平均腎排除量在每小時0.46至1.2 L之間。與血清indacaterol排除量18.8-23.3 L/h比較，顯示腎排除在indacaterol全身性排除中扮演較不重要的角色(約為全身性排除的2-6%)。在人類吸收、分佈、代謝及排除的試驗中，以口服投與indacaterol，糞便為主要的排除路徑，主要以未改變的原型藥由人類糞便中排除(54%的劑量)，其次為hydroxylated indacaterol代謝物(23%的劑量)。排泄物中回收的劑量 $\geq 90\%$ 時即完成質量平衡。

Indacaterol血清濃度以多相的型式減少，平均最終半衰期在45.5至126小時之間，以重覆投與indacaterol後蓄積量來計算療效半衰期，在40至56小時之間，與到達穩定狀態時間約12至15天所觀察到的結果一致。

#### Glycopyrronium

靜脈注射 $[^3\text{H}]$ 標示的glycopyrronium bromide後，於48小時尿液平均排除的放射量為劑量的85%，另外5%劑量經由膽汁排除。因此，質量平衡幾乎完成。

原型藥經由腎臟清除的量約佔glycopyrronium全身藥量的60%至70%。不經由腎臟清除的量約有30%至40%。其中亦包括經由膽汁清除，但大多數經由代謝排除。

健康受試者和COPD病人吸入單次和重覆每日一次劑量為50至200微克glycopyrronium之後，glycopyrronium的平均腎清除率為17.4至24.4 L/h。腎臟排除glycopyrronium主要仰賴腎小管主動分泌。尿液中原型藥的量達23%的輸出劑量(相當20%的給藥劑量)。

Glycopyrronium的血漿濃度呈多相的方式降低。吸入給藥後的平均最終半衰期(33至57小時)較靜脈注射給藥(6.2小時)及口服給藥(2.8小時)長。排除方式顯示吸入給藥後24小時，肺臟仍持續吸收及/或將glycopyrronium轉運至全身性循環。

#### 線性/非線性

#### Indacaterol

Indacaterol的全身性曝藥量隨著輸出劑量的增加(120微克至480微克)而呈等比例增加。全身性暴藥量是源於肺部和腸道吸收的複合作用。

#### Glycopyrronium

在藥物動力學穩狀態下，COPD病人的glycopyrronium全身性藥量和尿液排除，於44微克至176微克的輸出劑量範圍內依劑量增加呈等比例增加。

## 12 臨床試驗資料

### 臨床療效及安全性

Ultibro Breezhaler 第三期臨床研究計畫包括六項研究，共納入超過8000名病人：(1) 一項治療26週安慰劑及活性成分對照研究(indacaterol每天一次，glycopyrronium 一天一次，開放性標示設計tiotropium 一天一次)的試驗；(2) 一項治療26週活性成分對照研究(fluticasone/salmeterol一天兩



次)；(3) 一項治療64週活性成分對照研究(glycopyrronium 一天一次，開放性標示設計tiotropium 一天一次)；(4) 一項治療52週安慰劑對照研究；和(5) 一項治療3週安慰劑和活性成分對照(tiotropium每天一次)的運動耐受性研究。(6) 一項 52週活性成分對照(fluticasone/salmeterol 一天兩次)的研究。

其中四項研究的病人，臨床上診斷患有中度至重度的COPD，在一項為期64週的研究中納入的病人，為前一年中有 $\geq 1$ 次中度或重度COPD惡化紀錄之重度和極嚴重的COPD病人。在52週活性成分對照研究中納入的病人，為前一年中有 $\geq 1$ 次中度或重度COPD惡化紀錄之中度至極重度的COPD病人。對肺功能的作用

Ultibro Breezhaler在許多臨床研究顯示對肺功能的改善(測量第一秒用力呼氣量FEV<sub>1</sub>) 具有臨床意義。在第三期臨床研究，給與第一劑藥品5分鐘內產生支氣管擴張作用，且自第一次給藥後的24小時期間，作用仍持續。支氣管擴張的作用並未隨著治療時間而減退。

作用的程度依基期氣道受阻塞後可回復的程度而定(以短效蕁毒鹼拮抗劑和短效 $\beta_2$ 腎上腺素作用劑擴張支氣管來測定)：在基值可回復程度最低的病人( $<5\%$ )，所顯現的支氣管擴張的反應一般小於在基值可回復程度較高的病人( $\geq 5\%$ )。在第26週(主要療效評估指標)，相較於安慰劑，在基值可回復程度最低的病人( $<5\%$ ) (Ultibro Breezhaler n=82; 安慰劑n=42)，Ultibro Breezhaler增加FEV<sub>1</sub>谷值約80 ml (p=0.053)，在基值可回復程度較高的病人( $\geq 5\%$ ) (Ultibro Breezhaler n=392; 安慰劑n=190)，增加FEV<sub>1</sub>谷值約220 ml (p<0.001)。

FEV<sub>1</sub>谷值和FEV<sub>1</sub>峰值

第26週的主要療效評估指標，Ultibro Breezhaler在給藥後的FEV<sub>1</sub>谷值相較於安慰劑約增加200 mL(p<0.001)，且相較於個別單方成分治療組(indacaterol和glycopyrronium)及tiotropium治療組，亦有顯著增加且具統計上的差異，如下表。

第1天及第26週(主要療效評估終點)給藥後FEV<sub>1</sub> 谷值(最小平方平均值)

治療差異	第1天	第26週
Ultibro Breezhaler – 安慰劑	190 mL (p<0.001)	200 mL (p<0.001)
Ultibro Breezhaler - indacaterol	80 mL (p<0.001)	70 mL (p<0.001)
Ultibro Breezhaler - glycopyrronium	80 mL (p<0.001)	90 mL (p<0.001)
Ultibro Breezhaler - tiotropium	80 mL (p<0.001)	80 mL (p<0.001)

比較給藥前平均FEV<sub>1</sub> (平均在早上給與試驗用藥前45分鐘及15分鐘測量)，Ultibro Breezhaler在第26週的結果優於fluticasone/salmeterol (最小平方[LS]平均治療差異100 mL，p<0.001)，差異具統計意義。第52週的結果優於安慰劑組(最小平方[LS]平均治療差異189 mL，p<0.001)。每次回診至第64週的結果，均優於glycopyrronium (最小平方[LS]平均治療差異70-80 mL，p<0.001)和tiotropium (最小平方[LS]平均治療差異60-80 mL，p<0.001)。在52週活性成分對照研究中，比較給藥前平均FEV<sub>1</sub>，每次回診至第52週的結果，Ultibro Breezhaler均優於fluticasone/salmeterol (LS平均治療差異62-86 mL，p<0.001)，差異具統計意義。在第26週，Ultibro Breezhaler給藥後4小時對FEV<sub>1</sub> 峰值的改善，優於安慰劑組(最小平方[LS]平均治療差異330 mL)，差異具統計意義(p<0.001)。

FEV<sub>1</sub> AUC

Ultibro Breezhaler相較於fluticasone/salmeterol在第26週給藥後FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> (主要療效指標)，增加約140 mL。

症狀改善結果

呼吸困難：

以Transitional Dyspnoea Index (TDI)病灶評分結果，顯示Ultibro Breezhaler能顯著減少呼吸困難的病灶。在第26週的TDI病灶評分，Ultibro Breezhaler較安慰劑組(LS平均治療差異1.09， $p<0.001$ )、tiotropium (LS平均治療差異0.51， $p=0.007$ )和fluticasone/ salmeterol (LS平均治療差異0.76， $p=0.003$ )，顯示具統計意義的顯著改善。相較於indacaterol和glycopyrronium，改善分別為0.26和0.21。

接受Ultibro Breezhaler治療的病人，在第26週TDI病灶評分大於1分或有更多改善的病人比例，明顯高於安慰劑組(分別為68.1%和57.5%， $p=0.004$ )。在第26週顯示的反應具有臨床意義的病人比例，Ultibro Breezhaler治療組高於tiotropium治療組(Ultibro Breezhaler組68.1%，tiotropium組59.2%， $p=0.016$ )，且高於fluticasone/salmeterol治療組(Ultibro Breezhaler組65.1%，fluticasone/salmeterol組55.5%， $p=0.88$ )。

健康相關的生活品質：

以聖喬治呼吸問卷(St. George's Respiratory Questionnaire；SGRQ)評估健康相關的生活品質改善，Ultibro Breezhaler在第26週降低SGRQ總分數多於安慰劑組(LS平均治療差異-3.01， $p=0.002$ )和tiotropium組(LS平均治療差異-2.13， $p=0.009$ )，顯示統計上的差異。相較於indacaterol和glycopyrronium分別降低-1.09和-1.18。在第64週，降低的分數多於tiotropium組(LS平均治療差異-2.69， $p<0.001$ )，顯示統計上的差異。在第52週，降低的分數顯著多於fluticasone/salmeterol組(LS平均治療差異-1.3， $p=0.003$ )，顯示具有統計上的差異。

Ultibro Breezhaler組病人的SGRQ分數改善具臨床意義的病人比例(定義為自基值降低至少4分)，在第26週的結果，高於安慰劑組(分別為Ultibro Breezhaler 63.7%和安慰劑56.6%， $p=0.088$ )和tiotropium組(Ultibro Breezhaler 63.7%，tiotropium 56.4%， $p=0.047$ )；在第64週的結果，高於glycopyrronium和tiotropium (比較Ultibro Breezhaler 57.3%和glycopyrronium 51.8%， $p=0.055$ ；和tiotropium 50.8%比較， $p=0.051$ )，而在第52週的結果，高於fluticasone/salmeterol (比較Ultibro Breezhaler 49.2%和fluticasone/ salmeterol 43.7%，勝算比：1.30， $p<0.001$ )。

日常活動

對於“能夠執行一般日常活動的天數”的百分比，Ultibro Breezhaler組在整個26週的改善顯著優於tiotropium組，且具統計差異(LS平均治療差異8.45%， $p<0.001$ )。在第64週，Ultibro Breezhaler改善的數值大於glycopyrronium組(LS平均治療差異1.95%， $p=0.175$ )，相較於tiotropium組的改善，具統計差異(LS平均治療差異4.96%， $p=0.001$ )。

慢性阻塞性肺疾的惡化

在為期64週的研究中比較Ultibro Breezhaler ( $n=729$ )、glycopyrronium ( $n=739$ )和tiotropium ( $n=737$ )降低中度至重度慢性阻塞性肺疾惡化的年度比例，Ultibro Breezhaler較glycopyrronium組降低12% ( $p=0.038$ )，較tiotropium組降低10% ( $p=0.096$ )。每個病人-年(patient-years)的中度至重度慢性阻塞性肺疾惡化的數目，Ultibro Breezhaler為0.94 (812件)，glycopyrronium為1.07 (900件)，tiotropium為1.06 (898件)。降低所有慢性阻塞性肺疾(輕度、中度或重度)惡化的年度比例，Ultibro Breezhaler較glycopyrronium組降低15% ( $p=0.001$ )，較tiotropium組降低14% ( $p=0.002$ )，均具統計上差異。每個病人-年(patient-years)的所有慢性阻塞性肺疾惡化的數目，Ultibro Breezhaler為3.34 (2893件)，glycopyrronium為3.92 (3292件)，tiotropium為3.89 (3301件)。

在一項52週活性成分對照研究中發現：和fluticasone/salmeterol組( $n=1679$ )相比，Ultibro Breezhaler組( $n=1675$ )在所有COPD惡化(輕度、中度或重度)比例中達成不劣性之主要試驗目標；此外，Ultibro Breezhaler較fluticasone/salmeterol組降低11%所有惡化的年度比例 (3.59和4.03， $p=0.003$ )。

比較Ultibro Breezhaler和fluticasone/salmeterol，中度或重度惡化的年度比例降低17% (0.98和1.19， $p<0.001$ )，重度惡化需住院的年度比例數目降低13% (0.15和0.17， $p=0.231$ )。每個病人-年

(patient-years)的所有中度或重度惡化的數目，Ultibro Breezhaler組為0.98(1265件)，fluticasone/salmeterol組為1.19(1452件)。另外，Ultibro Breezhaler延長首次發生中度或重度惡化的時間，惡化風險降低22% ( $p < 0.001$ )，並且延長首次發生重度惡化的時間，惡化風險降低19% ( $p = 0.046$ )。

Ultibro Breezhaler組中肺炎(以放射造影確認，亦即胸部x光或電腦斷層[CT]掃描)的發生率為3.2%，低於fluticasone/salmeterol組的4.8% ( $p = 0.017$ )。比較Ultibro Breezhaler和fluticasone/salmeterol，首次發生肺炎的時間延長( $p = 0.013$ )。

在為期26週的研究中比較Ultibro Breezhaler ( $n = 258$ )和fluticasone/salmeterol ( $n = 264$ )降低每個病人-年(patient-years)的中度至重度慢性阻塞性肺疾惡化的數目，Ultibro Breezhaler為0.15 (18件)，fluticasone/salmeterol為0.18 (22件) ( $p = 0.512$ )。降低每個病人-年(patient-years)的所有慢性阻塞性肺疾(輕度、中度或重度)惡化的數目，Ultibro Breezhaler為0.72 (86件)，fluticasone/salmeterol為0.94 (113件) ( $p = 0.098$ )。

#### 使用救援藥品

整個26週的治療，顯示Ultibro Breezhaler組每天使用救援藥物 (salbutamol)低於安慰劑組0.96 puffs ( $p < 0.001$ )，較tiotropium低0.54 puffs ( $p < 0.001$ )，均具統計上的差異。整個64週的治療，顯示Ultibro Breezhaler組每天使用救援藥物較tiotropium組降低0.76 puffs ( $p < 0.001$ )。整個52週期間，Ultibro Breezhaler組每天使用救援藥物較fluticasone/salmeterol組低0.25 puffs ( $p < 0.001$ )。

#### 運動耐力

Ultibro Breezhaler在早上給藥後，能降低動態過度換氣和改善運動時間長度，且在給與第一劑藥品之後，效果均能持續。在治療的第一天，相較於安慰劑組，運動時的吸氣量顯著改善(LS平均治療差異250 mL,  $p < 0.001$ )。治療3週後，相較於安慰劑組，Ultibro Breezhaler治療組的吸氣量有較大的改善(LS平均治療差異320 mL,  $p < 0.001$ )，且運動持續的時間增加(LS平均治療差異59.5 秒,  $p = 0.006$ )。

### 13 包裝及儲存

#### 不相容性

無

#### 13.1 包裝

Ultibro Breezhaler是一種單一劑量的吸入劑。吸入器的主體和帽蓋的材質為acrylonitrile butadiene styrene，按鈕的材質為methyl methacrylate acrylonitrile butadiene styrene，刺針的材質為不銹鋼。

鋁箔片裝，鋁箔片有單一劑量分割線。

每盒裝有30粒膠囊及一個Ultibro Breezhaler吸入器。

#### 13.2 效期

18個月

吸入器使用30天後要丟棄。

#### 13.3 儲存條件

不可超過30°C。

13.4 儲存注意事項

膠囊應存放在鋁箔片中以防潮，只有在使用前才取出。






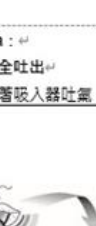

14. 病人使用須知

藥品丟棄及其他處置特別注意事項



每次新的處方均須附加一個吸入器。吸入器使用30天後應丟棄。

使用 Ultibro Breezhaler 之前，請閱讀完整的使用說明。


文件上次修改時間: 13 分鐘前

置入	刺破並放開	深吸	檢視膠囊是否空的
1	2	3	檢視
<p>步驟 1a : 拔開帽蓋</p> 	<p>步驟 2a : 刺破膠囊一次 直立擰住吸入器。 同時壓下兩側按鈕來刺破膠囊。 聽到聲音即表示膠囊已被刺破。 只可刺破膠囊一次。</p> 	<p>步驟 3a : 將氣完全吐出 不可對著吸入器吐氣。</p> 	<p>檢視膠囊是不是空的。 打開吸入器檢視膠囊中是否仍有粉末殘留。</p> <p>若膠囊中仍有粉末：  <ul style="list-style-type: none"> <li>關上吸入器。</li> <li>重複步驟 3a 至 3c。</li> </ul> </p> 
<p>步驟 1b : 打開吸入器</p> 	<p>步驟 2b : 放開兩側按鈕</p> 	<p>步驟 3b : 深深吸入藥物 如圖所示擰住吸入器。 將口含器放入口中並緊閉雙唇。 不要壓兩側按鈕。</p> 	



		<p>快速吸氣，儘可能深深吸氣。</p> <p>吸藥時，您會聽見呼呼的聲音。</p> <p>您在吸藥時會嚐到藥味。</p>	
<p>步驟 1c: 取出膠囊。</p> <p>將其中一個泡殼與鋁箔片分離。</p> <p>撕開泡殼並取出膠囊。</p> <p>請勿將膠囊壓出鋁箔片。</p> <p>不可吞服膠囊。</p>		 <p>步驟 3c: 閉氣。</p> <p>閉氣最多 5 秒。</p>	<p>取出空膠囊。</p> <p>空膠囊可隨家中垃圾棄置。</p> <p>請上吸入器並蓋上帽蓋。</p>
 <p>步驟 1d: 裝入膠囊。</p> <p>請勿將膠囊直接放進口含器內。</p>			<p><b>重要資訊</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ultibro Breezhaler 膠囊必須始終存放在鋁箔片中，並且只能在使用前取出。</u></li> <li>• 請勿以將膠囊壓出鋁箔片的方式，將膠囊從泡殼中取出。</li> <li>• 不可吞服膠囊。</li> <li>• 請勿將 Ultibro Breezhaler 膠囊與任何其他吸入器一起使用。</li> <li>• 請勿使用 Ultibro Breezhaler 吸入器服用任何其他膠囊藥物。</li> <li>• 切勿將膠囊放入口中或吸入器的口含器中。</li> <li>• 請勿多次按壓兩側按鈕。</li> <li>• 請勿對著口含器吐氣。</li> <li>• 經由口含器吸氣時，請勿按壓兩側按鈕。</li> <li>• 請勿以潮濕的手拿取膠囊。</li> <li>• 切勿以水清洗吸入器。</li> </ul>
 <p>步驟 1e: 蓋上吸入器。</p>			



<p>您的 Ultibro Breezhaler 吸入器包裝包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 一個 Ultibro Breezhaler 吸入器</li> <li>• 3 個鋁箔片，每個包含 10 個 Ultibro Breezhaler 膠囊，用於吸入器</li> </ul> 	<p><b>常見問題</b></p> <p>我吸藥時，為什麼吸入器不會發出聲音？</p> <p>膠囊可能黏在膠囊室中。若發生這種情況，請輕拍吸入器底座，小心地鬆動膠囊。重複步驟 3a 至 3c，再次吸入藥物。</p> <p>如果膠囊內有殘留粉末，我該如何處理？</p> <p>您尚未吸進足夠的藥物。請關上吸入器，並重複步驟 3a 至 3c。</p> <p>吸藥後我會咳嗽 - 這有關係嗎？</p> <p>可能會發生此情況。只要吸完膠囊的粉末，就會吸進足夠的劑量。</p> <p>我覺得舌頭上有一小塊膠囊 - 這有關係嗎？</p> <p>可能會發生此情況。它並無害處。若膠囊被刺穿不止一次，則膠囊破碎成小塊的可能性將增加。</p>	<p><b>清潔吸入器</b></p> <p>以乾淨、乾燥的無塵布擦拭口含器內外，以去除任何的粉末殘留物。保持吸入器乾燥。切勿用水清洗吸入器。</p> <p><b>吸入器使用後的處理</b></p> <p>使用所有膠囊後，應將每個吸入器丟棄。詢問您的藥師如何處理不再需要的藥物和吸入器。</p>
---	--	---

15 其他

Information issued: EMA Feb-2017, Canadian PI, TWI-210518, IPL Apr 2019, IPL 23 Jun 2020, device only label V1.1, [PUBS151104](#)  
 TWI-281222

製造廠

Siegfried Barbera S.L.

RONDA SANTA MARIA, 158, 08210 BARBERA DEL VALLES  
 BARCELONA, SPAIN

國外許可證持有者: NOVARTIS  
 PHARMA. AG

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

藥商

台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓