

## 昂帝博 吸入膠囊 110/50 微克

### ULTIBRO™ BREEZHALER® 110/50 microgram, inhalation powder hard capsules

昂帝博吸入膠囊，每盒裝有143粒膠囊，每粒膠囊含有110微克indacaterol及50微克glycopyrronium bromide。

**成分含量**
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。

**已知作用之賦形劑**

每粒膠囊含 23.5 毫克 lactose (as monohydrate).

所有的賦形劑成分請參見「**賦形劑**」章節。

**外觀及劑型**
Inhalation powder, hard capsule
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（）。

**適應症**
慢性阻塞性肺炎 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) 之維持治療。

**用法用量**
本藥須由醫師處方使用
**劑量**
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。

**特殊族群**

**老人**
75 歲以上（含 75 歲）老年病患可使用建議劑量之 Ultibro Breezhaler。

**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「**警語及注意事項**」及「**藥物動力學**」）。

**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「**藥物動力學**」）。

**兒童**
Ultibro Breezhaler 對於兒童族群（18 歲以下）的 COPD 適應症無相關的使用經驗。Ultibro Breezhaler 使用於兒童的安全性和療效尚未確立，且無資料。

**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「**藥品丟棄及其他處置特別注意事項**」）。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「**藥品丟棄及其他處置特別注意事項**」。

<b>禁忌症</b> <span></span> 對主成分或章節中所列「 <b>賦形劑</b> 」過敏者。
<b>警語及注意事項</b> <span></span> Ultibro Breezhaler 不應與含有與本品成分同類型的長效 beta- 腎上腺素受體作用劑或長效單毒鹼受體拮抗劑的藥品併用（見「 <b>交互作用</b> 」）。 <b>氣喘</b> <span></span> Ultibro Breezhaler 不可用來治療氣喘，因缺乏治療此適應症的資料。長效 β <sub>2</sub> 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。 <b>不可用於急性發作</b> <span></span> Ultibro Breezhaler 並非用於氣管痙攣急性症狀發生時的治療。 <b>Indacaterol 相關之過敏</b> <span></span> Ultibro Breezhaler 的其中一種成分 indacaterol，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。 <b>逆理性支氣管痙攣 (Paradoxical bronchospasm)</b> <span></span> 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。 <b>與 glycopyrronium 相關之抗膽鹼作用</b> <span></span> <b>隅角性青光眼</b> <span></span> 無使用於隅角性青光眼病人的資料，因此，Ultibro Breezhaler 應小心使用於這些病人。應告知病人有關隅角性青光眼的徵兆及症狀，並告知病人若發生這些徵兆及症狀時，應停用 Ultibro Breezhaler。 <b>尿滯留</b> <span></span> 無使用於尿液滯留病人的資料，因此，Ultibro Breezhaler 應小心使用於這些病人。 <b>重度腎功能不全</b> <span></span>

### NOVARTIS 衛新藥輸字第 026301 號

輕度至中度腎功能不全的患者，glycopyrronium 總體全身曝露量（AUC<sub>last</sub>）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患者，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 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）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「**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。

**心血管作用**

Ultibro Breezhaler 應謹慎使用於患有心血管疾病的病人（冠狀動脈疾病、急性心肌梗塞、心律不整、高血壓）。Beta<sub>2</sub>- 腎上腺素受體作用劑在有些患者可能產生臨床上一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 beta<sub>2</sub>- 腎上腺素受體作用劑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。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。

**低血鉀症**
有些患者使用 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。嚴重慢性阻塞性肺炎的患者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「**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「**藥效學特性**」）。

**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患的血漿葡萄糖濃度。在臨床試驗期間，於治療劑量下，以 Ultibro Breezhaler 治療的病人發生臨床上血糖顯著改變的病患比例 (4.1%) 高於安慰劑組 (2.3%)。Ultibro Breezhaler 並未針對血糖控制不佳的糖尿病患進行研究。

**全身性異常**

Ultibro Breezhaler 應謹慎使用於患有痙攣疾病或甲状腺毒症、及對 beta<sub>2</sub>- 腎上腺素受體作用劑有不尋常反應的患者。

**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。

**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有效成分的潛在交互作用資料。**不建議併用**
***Beta<sub>2</sub>- 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<sub>2</sub>- 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<sub>2</sub>- 腎上腺素受體阻斷劑為佳，且必須小心使用。

***抗膽鹼劑***

Ultibro Breezhaler 並無和其他抗膽鹼劑併用的研究，因此，不建議併用其他含抗膽鹼劑的藥品（見「**警語及注意事項**」）。

***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「**警語及注意事項**」）。

**併用時需小心**

***降低血鉀的藥品***

與 methylxanthine 衍生物、類固醇、或非留鈣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「**警語及注意事項**」）。

**併用時需考慮其交互作用**

***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，indacaterol 的全身性曝露量會升高至二倍。根據臨床試驗中以 indacaterol 治療 1 年及使用 2 倍最大建議劑量的安全性結果，這種因藥品交互作用所增加的曝藥量並無安全性的疑慮。***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。

**生育力，懷孕，哺乳**
**懷孕**
無懷孕婦女使用 Ultibro Breezhaler 的資料。動物試驗在生殖毒性方面，曝

露於臨床相當劑量下，未直接或間接顯示有害作用（見「**臨床前安全性資料**」）。

由於 Indacaterol 對子宮平滑肌有鬆弛作用，可能抑制分娩。僅在確認對病人預期的效益大於可能對胎兒產生的危險時，Ultibro Breezhaler 才可用在孕婦。

**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。現有藥物動力學/毒性資料顯示 indacaterol 和 glycopyrronium 及其代謝物會分泌於哺乳的大鼠乳汁中。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「**臨床前安全性資料**」）。

**生育力**

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。

**對駕駛及操作機械的影響**

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「**副作用**」。

**副作用**

Ultibro Breezhaler 的安全性資料為依據本品及本品中個別成分的使用經驗。**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 的藥品不良反應和個別成分類似。因 Ultibro Breezhaler 含有 idacaterol 和 glycopyrroniums 成分，與這些成分相關的藥品不良反應型態及嚴重度，可預期在此複方產品中觀察到。安全性資料的敘述，為藥品複方組成中與個別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）為咳嗽及口咽部疼痛（包括喉嚨刺激）。

**表列摘要不良反應**

表 1 所列藥品不良反應來自此彙整治療 6 個月及 12 個月的兩項第三期臨床試驗的前 6 個月資料（6 個月核心試驗安全性資料庫），並依據 MedDRA 系統的器官分類表列。每個系統器官類別以不良反應發生的頻率排序，最常發生的反應先列出。每個頻率組別中，藥品不良反應以嚴重性遞減的順序來列出。此外，每個不良反應發生頻率的類別採用下列的定義：極常見（≥ 1/10）；常見（≥ 1/100 to <1/10）；不常見（≥ 1/1,000 to <1/100）；罕見（≥ 1/10,000, <1/1,000）；極罕見 (<1/10,000）；未知（現有資料無法預估）。

不良反應	頻率分類
<b>感染及寄生蟲感染</b>	
上呼吸道感染 <sup>2</sup>	極常見
鼻咽炎 <sup>2</sup>	常見
尿道感染 <sup>2</sup>	常見
鼻竇炎 <sup>2</sup>	常見
鼻炎 <sup>2</sup>	常見
<b>免疫系統異常</b>	
過敏 <sup>2</sup>	不常見
<b>代謝和營養異常</b>	
糖尿病和血糖過高症	不常見
<b>精神異常</b>	
失眠 <sup>2</sup>	不常見
<b>神經系統異常</b>	
眩暈 <sup>2</sup>	常見
頭痛 <sup>2</sup>	常見
感覺異常 <sup>2</sup>	不常見
<b>眼部異常</b>	
青光眼 <sup>1</sup>	不常見
<b>心臟異常</b>	
缺血性心臟病 <sup>2</sup>	不常見
心房顫動 <sup>2</sup>	不常見
心搏過速 <sup>2</sup>	不常見
心悸 <sup>2</sup>	不常見
<b>呼吸、胸腔及中膈異常</b>	
咳嗽 <sup>2</sup>	常見
口咽部疼痛包括喉嚨刺激	常見
逆理性支氣管痙攣 <sup>3</sup>	不常見
流鼻血 <sup>2</sup>	不常見
<b>胃腸道異常</b>	
消化不良 <sup>2</sup>	常見
蛀牙 <sup>2</sup>	常見
腸胃炎 <sup>3</sup>	常見
口乾 <sup>2</sup>	不常見
<b>皮膚及皮下組織異常</b>	
蕁麻疹/發疹 <sup>2</sup>	不常見
<b>骨骼肌肉及結締組織異常</b>	
骨骼肌肉疼痛 <sup>2</sup>	常見

<b>肌肉痙攣<sup>2</sup></b>	不常見
<b>肌肉疼痛<sup>2</sup></b>	不常見
<b>四肢疼痛<sup>3</sup></b>	不常見
<b>腎臟及泌尿道異常</b>	
膀胱障礙及尿液滯留 <sup>2</sup>	不常見
<b>一般異常及給藥部位異常</b>	
發熱 <sup>1</sup>	常見
胸痛 <sup>2</sup>	常見
周邊水腫 <sup>2</sup>	不常見
疲倦 <sup>2</sup>	不常見

1. 在 Ultibro Breezhaler 複方中觀察到，但在個別成分單方治療時未發現。
2. 在 Ultibro Breezhaler 複方中觀察到，且至少在其中一項個別成分單方治療時發現。
3. 到在其中一項個別成分單方治療時發現，但在 Ultibro Breezhaler 複方中未觀察到，頻率分類依個別成分單方製劑仿單中之副作用段內容刊載。

**選出的藥品不良反應**
咳嗽很常見，但通常都很輕微。**通報疑似不良反應**
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。

**過量**
Ultibro Breezhaler 無臨床相關的劑量過量資料。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，例如心悸過速、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。

昂帝博吸入膠囊，每盒裝有143粒膠囊，每粒膠囊含有110微克indacaterol及50微克glycopyrronium bromide。

**藥理特性**
**藥效學特性**

藥理治療分類：氣道阻塞性疾病治療藥，腎上腺素作用劑和抗膽鹼劑之複方製劑，ACT code: R03AL06。

**作用機轉**

*Ultibro Breezhaler*

給與 Ultibro Breezhaler 時會同時吸入 indacaterol 和 glycopyrroinum，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>- 蕁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蕁毒鹼受體拮抗劑 (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 adenylylase，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>2</sub>- 腎上腺素接受體和 beta<sub>2</sub>- 腎上腺素接受體高數倍。

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。

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%。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 為長效型吸入性蕁毒鹼受體 (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。Glycopyrronium bromide 是具有高親和性的蕁毒鹼受體拮抗劑，於一項放射配體結合 (radioligand binding) 試驗中，選擇與人類 M3 受體結合，是選擇與人類 M2 受體結合的 4 倍以上。

**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使用。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 320 mL。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 110 mL）。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。

**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。

在慢性阻塞性肺病患者研究 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***

Ultibro Breezhaler 中的成分在臨床劑量下，不會產生 QT 間隔延長。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。

給與慢性阻塞性肺炎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。

**臨床療效及安全性**

Ultibro Breezhaler 第三期臨床研究計畫包括五項研究，共納入超過 5000 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。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，為重度和極嚴重的 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<sub>2</sub>- 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（≥ 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 trough FEV<sub>1</sub> 約 80 mL (p=0.053)，在基值可回復程較高的病人（≥ 5%）(Ultibro Breezhaler n=392; 安慰劑 n=190)，增加 trough FEV<sub>1</sub> 約 220 ml (p<0.001)。

Trough FEV<sub>1</sub> 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 trough FEV<sub>1</sub> 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 trough FEV<sub>1</sub> (least squares mean)

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 (100 mL, p<0.001)，差異具統計意義。第 52 週的結果優於安慰劑組 (189 mL, p<0.001)。每次回診至第 64 週的結果，均優於 glycopyrronium (70-80 mL, p<0.001) 和 tiotropium (60-70 mL, p<0.001)。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 (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 (1.09, p<0.001)、tiotropium (0.51, p=0.007) 和 fluticasone/salmeterol (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：



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 (-3.01，p=0.002) 和 tiotropium 組 (-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 (-2.69，p<0.001)，顯示統計上的差異。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）

*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 (8.45%，p<0.001)。在第 64 週，Ultibro Breezhaler 改善的數值大於 glycopyrronium 組 (1.95%，p=0.175)，相較於 tiotropium 組的改善，具統計差異 (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)。

*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 (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 (320 mL，p<0.001)，且運動持續的時間增加 (59.5 秒，p=0.006)。

## 藥物動力學

**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。Ultibro Breezhaler 吸入性給藥後，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*

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*

於慢性阻塞性肺疾的病人，開始治療在一週內，glycopyrronium 到達藥物動力學的穩定狀態。於穩定狀態下，glycopyrronium 每天一次的建議治療劑量下，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。

**分佈**

*Indacaterol*

Indacaterol 靜脈輸注後，最終排除階段的分佈體積為 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約為 95%。

*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。吸入給藥後的末相分佈體積約為 20 倍大，反應出吸入給藥後的排除較慢。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%。

**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 isoform 主要將 indacaterol 代謝排除。但在以不同

UGT1A 基因型的族群進行的臨床研究，顯示 UGT1A1 基因型對 indacaterol 全身性曝露量的影響不明顯。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 羧化作用 (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。羧化作用（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）。體內試驗中，M9 的形成主要來自於吸入 glycopyrronium bromide 時口服吞入的劑量。重覆吸入給藥後，人類尿液中發現 glycopyrronium 的 glucuronide 及 / 或 sulfate conjugates，約佔 3% 的劑量。

多種 CYP 異酵素促使 glycopyrronium 的氧化反應。抑制或誘發 glycopyrronium 的代謝，不太可能會產生與主要有效成分全身性曝露量相關的改變。

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 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 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 2-5%）。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)。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 [<sup>3</sup>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。

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。

以吸入給藥，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。

*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。

**特殊族群**

*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<sub>1</sub>)基值對 indacaterol 和 glycopyrronium 的全身性曝藥量無明顯的影響。

*Indacaterol*

於族群藥物動力學分析中，顯示年齡（成人年齡高達 88 歲）、性別和體重（32-168 公斤）或種族對 indacaterol 藥物動力學無臨床相關的影響。在此族群中的種族次族群間未發現差異性。

*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重族群。

性別、吸菸狀態及 FEV<sub>1</sub> 基值對全身性曝露量無明顯的影響。

*肝功能不全病人*

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：Indacaterol 的 C<sub>max</sub> 或 AUC 在輕度至中度肝功能不全患者未顯示相關的改變。與蛋白質的結合，輕度至中度肝功能不全患者與健康受試者對照組無差異。並未在重度肝功能不全的患者作研究。

Glycopyrronium：

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。

**腎功能不全病人**

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患者。

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進行為研究。

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患者，總體全身性曝露量（AUC<sub>0-∞</sub>）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患者，會增加至 2.2 倍。輕度至中度腎功能不全的 COPD 病人（預估腎絲球過濾率 eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>），可以使用建議劑量的 glycopyrronium bromide。

**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。

**臨床前安全性資料**

*Ultibro Breezhaler*

臨床前的研究包括體外及體內安全性藥理評估、在大鼠和狗進行的吸入性重覆劑量毒性研究、和在大鼠進行的吸入性胚胎-胎兒發育毒性研究。給與狗所有劑量的 Ultibro Breezhaler 和個別單方成份，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**

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，包括狗搏過速、心律不整和心肌損害。在啮齒類動物發現輕微的鼻腔和眼部刺激性。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。

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。在小鼠未發現致痛性。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危害。

所觀察到的作用，可歸因於 glycopyrronium bromide 的蕈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胸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價性的變化。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。

**賦形劑**

**膠囊中含有**

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

**不相容性**

無

**有效期限**

18 個月

吸入器使用 30 天後要丟棄。

**貯存**

不可超過 30℃。

膠囊應存放在鋁箔片中以防潮，只有在使用前才取出。

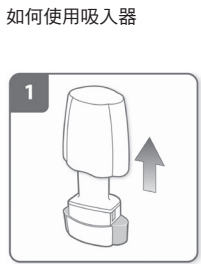

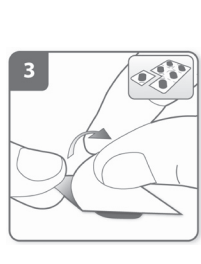
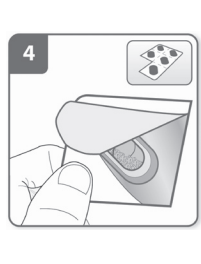


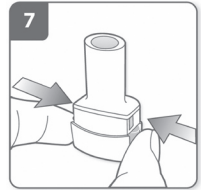

**包裝**

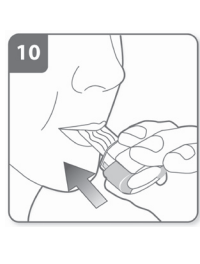
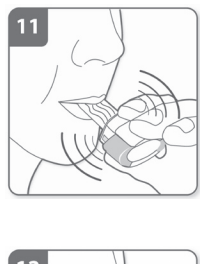
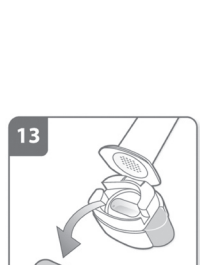
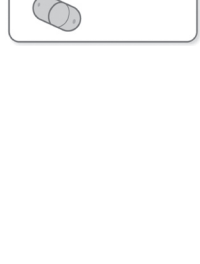
Ultibro Breezhaler 是一種單一劑量的吸入劑。吸入器的主體和帽蓋的材質為 acrylonitrile butadiene styrene，按鈕的材質為 methyl methacrylate acrylonitrile butadiene styrene，刺針的材質為不銹鋼。鋁箔片裝，鋁箔片有單一劑量分割線。每盒裝有 30 粒膠囊及一個 Ultibro Breezhaler 吸入器。

**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。**處置及使用說明**

**如何使用吸入器**

	<b>8</b>	拔開帽蓋		<b>9</b>	吐氣： <p>口含器放入嘴巴前，將氣完全吐出。</p> <p>不可對著口含器吐氣。</p>
	<b>10</b>	打開吸入器： <p>握住吸入器的底座，以傾斜掰開口含器的方式，將吸入器打開。</p>		<b>11</b>	吸藥： <p>將藥深深吸入氣道中：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>如圖一樣握住吸入器，按鈕在左右兩側，不要壓住兩側的按鈕。</li> <li>將口含器放入口中，緊閉雙唇含住口含器。</li> <li>快速但穩定吸氣，儘可能深深吸氣。不可壓到兩側的按鈕。</li></ul>
	<b>12</b>	準備膠囊： <p>沿著鋁箔片的分割線分開一個膠囊泡殼。撕開背面的保護膜，露出膠囊。不要將膠囊壓出鋁箔。</p>		<b>13</b>	取出膠囊： <p>膠囊應存放在鋁箔片中，要使用前才取出。以乾燥的手將膠囊由鋁箔片中取出。不可吞服膠囊。</p>
	<b>14</b>	裝入膠囊： <p>將膠囊放入膠囊室中。</p>		<b>15</b>	不可直接將膠囊放進口含器中。
	<b>16</b>	蓋上吸入器： <p>蓋好吸入器，直到聽到 '喀' 一聲。</p>		<b>17</b>	在吸完 Ultibro Breezhaler 一日劑量後： <ul style="list-style-type: none"><li>打開含口器，將吸入器傾斜，將空膠囊由膠囊室中倒出，並丟棄空膠囊。</li> <li>關上吸入器並蓋上帽蓋。</li></ul>
	<b>18</b>	刺破膠囊： <ul style="list-style-type: none"><li>直立握住吸入器，口含器朝上。</li> <li>同時緊壓兩邊的按鈕來刺破膠囊。 　　只可按一次。</li> <li>聽到 '喀' 一聲表示膠囊已被刺破。</li></ul>		<b>19</b>	不可將膠囊存放在吸入器中。

	<b>20</b>	完全放開按鈕		<b>21</b>	
	<b>22</b>			<b>23</b>	注意： <p>在您使用吸入器吸藥時，膠囊會在膠囊室中旋轉，您會聽見呼呼的聲音。在藥品進入您肺臟時，您會覺得有甜味。</p> <p>如果沒有聽見呼呼的聲音：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>可能是膠囊卡在膠囊室中，若發生這種情況時： <ul style="list-style-type: none"><li>打開吸入器並小心輕拍底座來使膠囊鬆動。不可以壓到兩邊的按鈕。</li> <li>重覆步驟 9 和 10 再吸一次藥。</li></ul></li></ul>
	<b>24</b>			<b>25</b>	閉氣： <p>吸藥以後：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>吸入器由口中移出後，閉氣至少 5 至 10 秒，或在無不適的情況下，能閉氣多久就閉氣多久。</li> <li>然後呼氣。</li> <li>打開吸入器檢視膠囊中是否仍有粉末殘留。</li></ul> <p>若膠囊中仍有粉末：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>關上吸入器。</li> <li>重覆步驟 9 至 12。</li></ul> <p>大多數的人在吸 1 或 2 次時就能把膠囊的粉吸完。</p>
	<b>26</b>			<b>27</b>	更多資訊 <p>偶而有些人在吸藥後會稍微咳嗽，如果您有咳嗽，請勿擔心，只要膠囊的粉末有吸完，就會吸進足夠的劑量。</p>

Information issued: EMA 03-Oct-2013, IPL 13-Sep-2013 corr 27-Sep-2013 TWI-260514

製造廠：Novartis Pharma Stein AG
廠 址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland
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
地 址：臺北市仁愛路 2 段 99 號 11 樓