

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 110/50 微克，包裝內附有說明書、吸入器及吸入器說明書

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（**U**）。

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**」。

禁忌症 對主成分或章節中所列「 賦形劑 」過敏者。
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「 交互作用 」）。 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 β 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。 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。 Indacaterol 相關之過敏 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。 逆理性支氣管痙攣(Paradoxical brochospasm) 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。 與 glycopyrronium 相關之抗膽鹼作用 隅角性青光眼 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。 尿滯留 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。 重度腎功能不全

NOVARTIS
衛部藥輸字第 026301 號

昂帝博吸入膠囊 110/50 微克，包裝內附有說明書、吸入器及吸入器說明書

輕度至中度腎功能不全的患者，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/1.73m²）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）。Beta₂- 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 beta₂- 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 beta₂- 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，未發現臨床上一明顯的低血鉀症（見「**藥效學特性**」）。**高血糖症**
吸入高劑量的 beta₂- 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者的血漿葡萄糖濃度。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一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狀腺毒症、及對 beta₂- 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**
Beta₂- 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 beta₂- 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。

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、或非留鉀利尿劑等會降低血鉀的藥品併用治療，可能使 beta₂- 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 indacaterol 和 glycopyrroniuns 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）。

表 1　**彙整 6 個月核心試安全性資料之不良反應報告**

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

肌肉痙攣²	不常見
肌肉疼痛²	不常見
四肢疼痛³	不常見
腎臟及泌尿道異常	
膀胱障礙及尿液滯留 ²	不常見
一般異常及給藥部位異常	
發熱 ¹	常見
胸痛 ²	常見
周邊水腫 ²	不常見
疲倦 ²	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. 至少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 beta₂- 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治療。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 beta₂- 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。

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 beta₂- 腎上腺受體和 M₃- 蕁毒鹼受體在中央氣道和周邊氣道的密度有差別，beta₂- 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 beta₂- 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 beta₂- 腎上腺受體作用劑，可一天給藥一次。Beta₂- 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 adenylyl 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 beta₂- 腎上腺素作用的活性比 beta₂- 腎上腺素接受體和 beta₂- 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 beta₂- 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 beta₂- 接受體，而在人類的心臟主要為 beta₁- 接受體，但在人類心臟也有 beta₂- 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 beta₂- 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 可阻斷乙醴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 (FEV₁) 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 trotopium 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 FEV₁）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 beta₂- 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 FEV₁ 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 FEV₁ 約 220 ml（p<0.001）。Trough FEV₁ 和 FEV₁ 峰值
第 26 週的主要療效評估指標，Ultibro Breezhaler 在給藥後的 trough FEV₁ 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 FEV₁ (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 FEV₁（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 FEV₁ 峰值的改善，優於安慰劑組 (330 mL)，差異具統計意義 (p<0.001)。FEV₁ AUC
Ultibro Breezhaler 相較於 fluticasone/salmeterol 在第 26 週給藥後 FEV₁ AUC₀₋₁₂（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：以聖喬治呼吸問卷 (St. George’s Respiratory Questionnaire ; SGRQ) 評估健康相

