114261021-TW

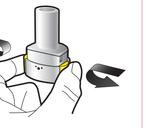
Indacaterol/glycopyrronium
Inhalation powder hard capsules
吸入用硬膠囊 110/50 微克
Ultibro Breezhaler
110 microgram
50 microgram
衛署藥製字第 026301 號
NOVARTIS
諾華藥廠

保存與使用說明

處置及使用說明

使用 Ultibro Breezhaler 之前，請閱讀完整的使用說明。

置入



刺破並放開

深吸

檢視膠囊是否空的

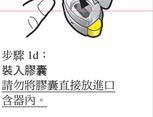
檢視

1

步驟 1a：
拔開帽蓋

步驟 1b：
打開吸入器

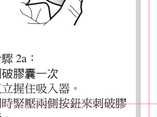
步驟 1c：
取出膠囊
將其中一個泡殼與鋁箔片分開。
撕開泡殼並取出膠囊。
請勿將膠囊壓出鋁箔。
不可吞服膠囊。



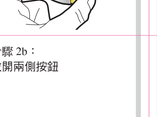
步驟 1d：
裝入膠囊
請勿將膠囊直接放進口含器內。

步驟 1e：
蓋上吸入器

2



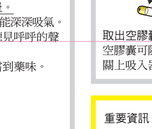
步驟 2a：
刺破膠囊一次
直立握住吸入器。
同時緊壓側面按鈕來刺破膠囊。
聽到聲音即表示膠囊已被刺破。
只可刺破膠囊一次。



步驟 2b：
放開兩側按鈕

3

步驟 3a：
將氣完全吐出
不可對著吸入器吐氣。



步驟 3b：
深深吸入藥物
如圖所示握住吸入器。
將口含器放入口中並緊閉雙唇。
不要壓兩側按鈕。
快速吸氣，儘可能深深吸氣。
吸藥時，您會聽見呼吸的聲音。
您在吸藥時會嚐到藥味。

步驟 3c：
閉氣
閉氣最多 5 秒。

檢視

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。

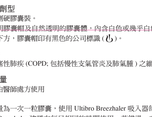
若膠囊中仍有粉末：
- 關上吸入器。
- 重複步驟 3a 至 3c。

粉末殘留　空膠囊

取出空膠囊
空膠囊可隨家中垃圾桶置。
關上吸入器並蓋上帽蓋。

重要資訊
- 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。
- 請勿以將膠囊壓出鋁箔之方式，將膠囊從泡殼中取出。
- 不可吞服膠囊。
- 請勿將 Ultibro Breezhaler 膠囊與任何其他吸入器一起使用。
- 請勿使用 Ultibro Breezhaler 吸入器服用任何其他膠囊藥物。
- 切勿將膠囊放入口中或吸入器的口含器。
- 請勿多次按壓兩側按鈕。
- 請勿對著口含器吐氣。
- 經由口含器吸氣時，請勿按壓兩側按鈕。
- 請勿以潮濕的手拿取膠囊。
- 切勿以水清洗吸入器。

您的 Ultibro Breezhaler 吸入器包裝包括：
- 一個 Ultibro Breezhaler 吸入器
- 3 個鋁箔片，每個包含 10 個 Ultibro Breezhaler 膠囊，用於吸入藥



吸入器　吸入器底座　鋁箔片

常見問題

我吸藥時，為什麼吸入器不會發出聲音？
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。

如果膠囊內有殘留粉末，我該如何處理？
您尚未吸進足夠的藥物。請關上吸入器，並重複步驟 3a 至 3c。

吸藥後我會咳嗽 - 這有關係嗎？
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。

我覺得舌頭上有一小塊膠囊 - 這有關係嗎？
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。

清潔吸入器
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。

吸入器使用後的處理
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。

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 (釋放吸入器的劑量) 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 24.757 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

吸入粉劑硬膠囊。
黃色虹膜膠囊蓋及白色透明的膠囊體。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。膠囊相印有黑色的公司標誌 (Ⓡ)。

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。

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

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 (18 歲以下)
Ultibro Breezhaler 不應使用於 18 歲以下的兒童族群。
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。

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「藥品非氣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，應詢問病人是否存服此藥，而非吸入此藥。
給藥前教導病人使用藥品的方法見「藥品非氣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重毒蕈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 β₂ 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。

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，舌腫、嘴唇或臉腫脹)，荨麻疹，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

如同其他抗膽鹼性藥物，有隅角性青光眼或反流鏡病人使用 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。

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_{0-t}) 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。

Beta- 腎上腺素受體作用劑有關的全身性作用

雖然提受 Ultibro Breezhaler 建議劑量後這類藥物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、罹病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。

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相關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) 的病人均排除於臨床試驗，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。

Beta- 腎上腺素受體作用劑有關的低血鉀症

有些病人使用 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。嚴重慢性阻塞性肺疾的病人經藥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**」)。

Beta- 腎上腺素受體作用劑有關的高血糖症

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。

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

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。

Indacaterol 有關的交互作用

體外研究顯示，indacaterol 在達到臨床全身性曝露量時，其與藥物發生代謝性交互作用的可能性幾乎可忽略 (見「**臨床藥理學 - 生物轉換 / 代謝和排除**」)。

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 beta₂- 腎上腺素受體作用劑的作用。因此，若無確切必需使用的理由，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。

已知可延長 QTc 間隔的藥物

Ultibro Breezhaler 和其他含 Beta₂- 腎上腺素受體作用劑的藥物一樣，對於接受延長心臟去極化劑或第一三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「**警語及注意事項**」)。

與交感神經劑

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**」)。

降低血鉀的藥品

與 methylxanthine 衍生物、類固醇、或非鎮靜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**」)。

藥品代謝和運輸蛋白交互作用

雷諾 肽 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 倍 2 倍，C_{max} 增加 1.5 倍。紅 霉 素 與 indacaterol 併 用 可 使 AUC 升 高 1.4 到 1.6 倍，C_{max} 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_{max} 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_{max} 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露量增加的臨床並無提高任何安全性疑慮。

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。多種鹽類象與的代謝在 glycopyrronium 排除中扮演次要作用角色 (見「**臨床藥理學 - 生物轉換 / 代謝和排除**」)。抑制或誘導 glycopyrronium 的代謝不太可能導致藥物全身性曝露量的相關變化。

抗鹽鹼性藥物

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

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 的體曝量 (AUC) 增加 22%，腎廓清降減少 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。

懷孕、哺乳

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。(請參見第**臨床安全性資料章節**)。
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

分級與注意

Indacaterol 相關資訊

與其他含有 β2 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 6 mg/kg Glycopyrronium bromide 於 8 位接受剖腹產的孕婦，在給藥後 9 分鐘後，測量臍靜脈和臍動脈的 Glycopyrronium bromide 濃度分別為 0.28±0.25 ng/ml、0.18±0.11 ng/ml，顯著濃度低。

哺乳

動物資料

Indacaterol：受予至少兩種不同物種，在劑量為每日 3 毫克/公斤時有顯著的毒性。並無證據顯示藥物吸收，因此發現這個人類自印吸入 150 微克所達濃度之 500 倍以上（根據 AUC_{0-24} 計算而得）。

Glycopyrronium bromide：在哺乳期的大鼠，其乳汁與血漿比值大約是 7，未發現有發育缺陷。大鼠的生育試驗並未顯示對胎兒毒素和產後發育的影響。在懷孕的小鼠、兔子和狗未發現 glycopyrronium 及其代謝物有明顯過過胎盤的現象。目前動物試驗資料並未發現生殖毒性。

睡乳

Indacaterol 和 glycopyrronium 及其他代謝物是否會分泌於人類的乳汁中仍未知。並無證於 indacaterol 和 glycopyrronium 影響母乳哺育或影響泌乳量的資料。於受下和靜脈給藥後，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漿中高出 10 倍。因此只有對藥物安全預期的效益大於對嬰兒可能的危害時，哺乳期女子可考慮使用 Ultibro Breezhaler 的藥物。

不孕

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。

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 **藥品不良反應**）。

藥品不良反應

Ultibro Breezhaler 的安全性資料為依據本品及本品中個別成分單一藥法成分的使用經驗。

安全資料摘要

Ultibro Breezhaler 的安全性經驗包括使用建議劑量為期長達 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嚴重度的 COPD 病人，其中有 5 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藥法成分相關。因 Ultibro Breezhaler 含有 indacaterol 和 glycopyrronium 成分，與每項單一藥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。

安全性資料的說法，為藥品後方超過中與個別單一藥法有效成分相關的抗臆鹼劑及 beta - 腎上腺素受體作用劑的典型症狀，其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，咳嗽及鼻腔炎。

在健康志願者下，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安全性作用並不顯著。平均心率提升少於每分鐘一次，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。醫療的 QTcF 間隔將來 [如心跳速率 > 450 ms] 和低血鉀症的通報與安慰劑相似。

臨床試驗中表列換算不良反應

藥品不良反應頻率分類采自臨床試驗資料，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) ：極常見 (≥1/10) ；常見 (≥1/100 至 <1/10) ；不常見 (≥1/1,000 至 <1/100) ；罕見 (≥1/10,000，<1/1,000) ；極罕見 (<1/10,000) 。

Ultibro Breezhaler 顯示出與個別單一藥法有效成分類似的藥物不良反應。由於 Ultibro Breezhaler 含有 indacaterol 和 glycopyrronium，因此與每種單一藥法有效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	頻率分類
感染及寄生蟲感染	
上呼吸道感染	極常見
鼻咽炎	常見
尿道感染	常見
鼻竇炎	常見
鼻炎	常見
免疫系統異常	
過敏	不常見
血管性水腫	罕見
代謝與營養異常	
血糖過高症和糖尿病	常見
精神異常	
失眠	不常見
神經系統異常	
頭暈	常見
頭痛	常見
感覺異常	罕見
眼睛異常	
青光眼	不常見
心臟異常	
缺血性心臟病	不常見
心房顫動	不常見
心搏過速	不常見
心悸	不常見
呼吸、胸腔及中縱異常	
咳嗽	常見
口咽部疼痛及扁桃腺刺激	常見
逆理性支氣管痙攣	不常見
發聲困難	不常見
流鼻血	不常見
胃腸道異常	
消化不良	常見
牙齒	常見
口乾	常見
胃炎	不常見
皮膚及皮下組織異常	
荨麻疹 / 發疹	不常見
骨骼肌肉及結締組織異常	
骨骼肌肉痙攣	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	
腎脫離裂及尿液滯留	不常見
一般異常及給藥部位異常	
發熱	常見
胸痛	常見
周邊水腫	常見
疲倦	不常見

1. 在 Ultibro Breezhaler 後的觀察到在單一藥法成分未觀察到的藥品不良反應。
2. 通報發生上市後經驗，然而，頻率的計算來自臨床試驗資料。

通報疑似不良反應

在完成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。

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%)；但是直張不良反應在使用 Ultibro Breezhaler 的通報發生頻率低於使用 glycopyrronium 單一藥法。參數已經通過安全評估報告的資料分析。這為輕度與無關聯。頭痛為最常見的藥品不良反應，但通常為輕度。

有些觀察不良事件包括過敏反應和缺血性心臟病，已通報為 indacaterol 以單一藥法給予時的藥品不良反應。使用 Ultibro Breezhaler 的通報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% 。

過量

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 微克的四個劑量吸入，每步驟分別間隔一小時）耐受良好，對心跳速率、QTc 間隔、血清鉀或血糖濃度無顯著影響。

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、血糖或血清鉀濃度無顯著影響。給予 300/100 和 600/100 微克 Ultibro Breezhaler 14 天後，心室性期外收縮增加，但臨行率低於 1%。在 300 微克劑量下，平均血漿濃度 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速度，最長發作持續為 9 下 (4 秒)。

過量可能導致氣喘，Beta₂ 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、抽搐、心室性心搏不整、代謝性酸中毒、低血鉀症、和高血糖症，或可能引起頭暈的作用，例如眩暈增加（造成眼睛清楚、視覺障礙、或聽覺敏感）、使視線排泄困難、可用來支持性和症狀性治療，長期中毒，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，但是阻斷會錯誤支氣管痙攣，僅能在醫師的監督下謹慎小心使用。

與 Indacaterol 相關資訊

COPD 病人接受單劑 3000 微克，與連續，或雙劑 400 微克 indacaterol 的研究中沒有不良反應。

與 glycopyrronium 相關資訊

COPD 病人重覆每天一次口吸被以單劑劑量為 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%) ，不會口服 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) 後的最高治療濃度和全身性曝露總量，分別是 glycopyrronium 噴霧劑量 (50 微克每天一次) 達到穩定狀態的最高治療濃度和全身性曝露總量之 50 倍和 6 倍，並且劑量性反應。

臨床藥理學

藥效學特性

作用機制

Ultibro Breezhaler

結果 Ultibro Breezhaler 時會同時吸入 indacaterol 和 glycopyrronium 二種成分的作用機制不一作用在不同的受體，產生平滑肌內鹼性作用的路徑不同，故會有擴效加成作用。因 Beta₂ 腎上腺受體和 M₃ 專曝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，而抗膽鹼成分主要作用在較強，因此，加給這中央和周邊氣道的達到最理想的支氣管擴張作用，併用 Beta₂ 腎上腺受體作用劑和專曝鹼受體拮抗劑 (muscarinic receptor) 是有證據。

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作用機制，包括 Indacaterol，至少部份是歸因於刺激細胞內的腺化酶激活酶，使 adenosine triphosphate (ATP) 轉化成 cyclic 3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP) 增加 cyclic AMP 的濃度會使氣管平滑肌鬆弛，體外試驗顯示 indacaterol 對 Beta₂ 腎上腺素作用的活性比 Beta₁ 腎上腺素接受體高 24 倍及比 Beta₃ 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 局部作用在鼻腔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，在分離的人類支氣管組織，indacaterol 的起始作用快速且作用時間長。indacaterol 也顯示出 Beta₂ 腎上腺素接受體在支氣管平滑肌上主要為 Beta₂ 接受體，而在人類的心臟上要為 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%。Beta₂ 腎上腺素受體在心臟的實際功能尚未確認，但因這類接受體的存在，即使其有高度選擇性的 Beta₂ 腎上腺素受體作用劑也有可能對心臟產生作用。

Glycopyrronium

Glycopyrronium 為具效型吸入性專曝鹼受體 (muscarinic receptor) 拮抗劑 (拮抗劑) 一天一次用於慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 之支氣管擴張劑治療。在呼吸道中，經口或皮膚輕鬆是主要路徑支氣管鬆劑的解剖部位，鬆劑作用是 COPD 呼吸道阻塞主要的可逆性因素。Glycopyrronium 可阻斷乙醯膽鹼作用的呼吸道平滑肌收縮，而使支氣管擴張。

在五個已知的專曝鹼受體 (M1-5) 中，僅有 M1-3 在人類肺中具有生理功能。Glycopyrronium bromide 是具有高親和性的專曝鹼受體拮抗劑，於一項放射配體結合 (radioligand binding) 試驗中，選擇與人類 M1 和 M3 受體結合，是選擇與人類 M2 受體結合的 4.5 倍以上。在動物研究受體結合 / 分離動力學參數和臨床研究中的數據，與人類的起始作用，顯示快速的起始作用。

具時間的作用可以部分歸因於動物特殊的藥物產生，這反映在以 glycopyrronium 吸入器吸入 glycopyrronium 後的結果顯示對動物解剖學有別於人類的肺部。因此，在人類支氣管，glycopyrronium bromide 後的鬆弛藥物動力學資料為此提供了進一步的證據。

藥效動力學作用

主要藥效動力學作用

在 Ultibro Breezhaler 中的獨方成分 indacaterol 和 glycopyrronium 顯示在鼠藥後 5 分鐘內產生快速起始作用，在整個 24 小時的給藥間隔，藥效的延續。

在治療 26 週後，連續用藥 24 小時肺功能 (FEV₁) 的結果以群長平均支氣管擴張劑 (SBD) 來說，0.32L，各別與 indacaterol 或 glycopyrronium 成份單獨比較的結果，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 會產生治療時間延長療效減少。

次要藥效動力學作用

吸入 Beta₂- 腎上腺素受體作用劑和吸入專曝鹼受體拮抗劑的安全性資訊作用：是安全性 Beta₂ 腎上腺素受體活化和專曝鹼受體阻斷的結果，已有研究探討 Ultibro Breezhaler 在健康受試者和 COPD 病人中的副作用。

心血管系統的影響

在健康受試者進行的一項研究中，在 4 個鼠藥劑量下無顯著的 1 倍速率的心搏數量的 Ultibro Breezhaler，每個鼠藥步驟間隔 1 小時，與安慰劑，indacaterol，glycopyrronium 和 salmeterol 比較。

在相同兩週時間點和安慰劑比較，Ultibro Breezhaler 治療組心室期外搏加速大約為 +5.69 bpm (95% 信賴區間 [2.71, 8.66])，降低的最大值為 -2.51 bpm (95% 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單獨為 indacaterol 的作用相似。

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

在機性阻塞性肺病研究 Ultibro Breezhaler 與安慰劑比較，心跳速率的整體影響 Ultibro Breezhaler 對整個 24 小時的平均心跳速率加總數為 30 分鐘，4 小時和 24 小時的心跳速率均無影響。

QT 間隔

在健康受試者進行的 QT/QTcF) 研究，吸入性給藥劑量高達 [的] indacaterol 之倍的建議治療劑量，未顯示與 QT 間隔產生臨床相關的影響。同樣地，glycopyrronium 的 TQT 研究，以吸入性給藥劑量 8 的建議劑量，未未發現 QT 延長的現象。

在健康受試者研究 Ultibro Breezhaler 對 QTc 間隔的影響，於 4 個鼠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，在相同鼠藥時間點，與 Ultibro Breezhaler 較安慰劑相比，indacaterol 的最大的差異為 4.62 ms (90% 信賴區間 [0.40 - 0.85 ms] ，最多降低到為 -2.71 ms (90% 信賴區間 -6.97，1.54 ms)。Ultibro Breezhaler 治療期間，與安慰劑比較，顯示在成分的特性上，對 QT 間隔不產生相關的影響。

給與慢性阻塞性肺疾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 (相當於輸出量 116/96 微克至 464/386 微克) ，相較於基線 30 ms 至 60 ms 之間，Ultibro Breezhaler 治療組 QTc 延長的病人比例約為 0.8% 相較於安慰劑 (16.0%) 至 21.6% ，安慰劑組 1.9%) ，但未發現 QTc 較長延長 60 ms 的病人。接受 Ultibro Breezhaler 最高劑量 600/100 微克 / 輸出劑量 464/386 微克) 的病人，給對 QTcF 間 >450 ms 的比例高於安慰劑組 (12.2% 比 5.7%)。

血清鉀子和血糖濃度

健康受試者和 4 個鼠藥劑量的 Ultibro Breezhaler 後，對血清鉀離子濃度的影響與小 1 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六項研究，共納入超過 8000 名病人 ((1) ～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) ～項治療 26 週活性成分對照研究 (fluticasone/salmeterol 一天兩次；(3) ～項治療 64 週活性成分對照研究 (tiotropium 一天一次，開放性標示設計 tiotropium 一天一次) ；(4) ～項治療 52 週安慰劑對照研究；和 (5) ～項治療 3 週安慰劑和活性成分對照 (tiotropium 每天一次) 的連續給予性研究；(6) ～項 52 週活性成分對照研究 (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 者，至少為前 4 週的研究中納入的病人。為前一年中有 ≥ 1 次中度或重度 COPD 惡化記錄之中度至嚴重度的 COPD 病人，在 5 週活性成分對照研究中納入的病人，為前一年中有 ≥ 1 次中度或重度 COPD 惡化記錄之中度至嚴重度的 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 FEV₁) 具有臨床重要性，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，且日第一次給藥後的 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。

作用的程度依照剛氣道受阻重度可以明顯的程度而定 (以短效專曝鹼拮抗劑相比較 beta₂ 腎上腺素作用劑觀察支氣管擴張) 。在基線可以呼氣量顯著受阻的病人 (<45%) 所觀察的支氣管擴張的反應一般小於在基線可以呼氣量較高的病人 (≥ 55%) 。在第 26 週 (主要療效評估指標) ，相較於安慰劑，在基值可以呼氣程度較低的病人 (<45%) 治療 (Ultibro Breezhaler n=82；安慰劑 n=42) ，Ultibro Breezhaler 增加 FEV₁ 各值約 80 ml (95% ci) ；在基值可以呼氣較高的病人 (≥ 55) 治療 (Ultibro Breezhaler n=392；安慰劑 n=190) ，Ultibro Breezhaler 增加 FEV₁ 各值約 220 ml (p<0.001) 。

FEV₁ 各值和 FEV₁ 峰值

第 26 週的主要療效評估指標，Ultibro Breezhaler 在給藥後的 FEV₁ 各值和相較於安慰劑 (約增加 200 ml，p<0.001) 。其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 其具統計上的差異，如下表：

第 1 天及第 26 週 FEV₁ 各值 (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)	60 ml, (p<0.001)

比較起始數值平均 FEV₁ (平均在早上給藥用藥前 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 104 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) 。每次給藥的安全保護期的反應一般小於在基值可以呼氣較高的病人 (≥ 55%) 。在第 26 週 (主要療效評估指標) ，相較於安慰劑，在基值可以呼氣程度較低的病人 (<55%) 治療 (Ultibro Breezhaler n=82；安慰劑 n=42) ，Ultibro Breezhaler 增加 FEV₁ 各值約 80 ml (p<0.03) ；在基值可以呼氣較高的病人 (≥ 55) 治療 (Ultibro Breezhaler n=392；安慰劑 n=190) ，Ultibro Breezhaler 增加 FEV₁ 各值約 220 ml (p<0.001) 。

FEV₁ 各值和 FEV₁ 峰值

第 26 週的主要療效評估指標，Ultibro Breezhaler 在給藥後的 FEV₁ 各值和相較於安慰劑 (約增加 200 ml，p<0.001) 。其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 其具統計上的差異，如下表：

第 1 天及第 26 週 FEV₁ 各值 (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)	60 ml, (p<0.001)

比較起始數值平均 FEV₁ (平均在早上給藥用藥前 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 104 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) 。每次給藥的安全保護期的反應一般小於在基值可以呼氣較高的病人 (≥ 55%) 。在第 26 週 (主要療效評估指標) ，相較於安慰劑，在基值可以呼氣程度較低的病人 (<55%) 治療 (Ultibro Breezhaler n=82；安慰劑 n=42) ，Ultibro Breezhaler 增加 FEV₁ 各值約 80 ml (p<0.03) ；在基值可以呼氣較高的病人 (≥ 55) 治療 (Ultibro Breezhaler n=392；安慰劑 n=190) ，Ultibro Breezhaler 增加 FEV₁ 各值約 220 ml (p<0.001) 。

尿球皮質醇

呼吸道反應

以 Transitional Dyspnea Index (TDI) 病情評分結果，顯示 Ultibro Breezhaler 能顯著減少呼吸困難的病況。在第 26 週的 TDI 病情評分，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 病情評分大於 1 分或有更多改善的病人比例，明顯的安慰劑組 (分別為 68.1% 和 57.5% ；p<0.004) 。在第 26 週顯示的反應具有臨床重要的病人比例，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 週時在 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=0.016) 顯示較佳的效果，相較於 indacaterol 的安慰劑 (LS 平均治療差異 -1.09 和 -1.18，在第 64 週，p=0.018) 分別顯示分數多於 tiotropium 組 (LS 平均治療差異 -2.69，p=0.001) 。顯示統計上的重要差異，第 52 週，Ultibro 的分數數等多於 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 組與 LS 平均 SGRQ 分數改善有臨床重要的病人比例 (定義為自基值降低至少 4 分) ，在第 26 週的結果，高於安慰劑 (分別為 Ultibro Breezhaler 組 57.8% 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=0.01) ，而在第 52 週的結果，高於 fluticasone/salmeterol (比較 Ultibro Breezhaler 49.2% 和 fluticasone/salmeterol 43.7% ；顯著比 ；1.30 ；p=0.001) 。

日常活動

對於「能夠執行一般日常活動的氣喘」的百分比，Ultibro Breezhaler 組在整個 26 週的改善優於 tiotropium 組 (其 [LS] 平均治療差異為平均差異 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) 。

慢性阻塞性肺疾病的生活品質

在為期 64 週的研究中比較 Ultibro Breezhaler (n=729) ；glycopyrronium (n=739) 和 tiotropium (n=737) 隨機中度至重度慢性阻塞性肺疾患化的早度比例，Ultibro Breezhaler 較 glycopyrronium 組降低 12% (p=0.038) ；較 tiotropium 組降低 10% (p=0.056) 。每個病人年 (patient-years) 的中度至重度慢性阻塞性疾患化的數值大於 glycopyrronium 組 (0.54 (812 件) 比 0.47 (696 件) ；tiotropium 為 1.07 (969 件)) 。與近何有慢性阻塞性疾患化 (輕度 - 中度或重度) 惡化的早度比例，Ultibro Breezhaler 組降低 12% (p=0.001) ；較 glycopyrronium 組降低 14% (p=0.002) ；且比較長百分數比值 (p=0.003) 。

Ultibro Breezhaler 組中新突 (以致射語影響，赤即胸部不光或電腦顯示 (CT) 掃描) 的發生率為 3.2% ，低於 fluticasone/salmeterol 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=288) 和 fluticasone/salmeterol (n=264) 隨機每日每個病人，年 (patient-years) 的中度至重度慢性阻塞性疾患化的數值大於 Ultibro Breezhaler 組 (0.15 (18 件) ；fluticasone/salmeterol 為 0.18 (22 件) ；p=0.513) ；降低至每個病人 (patient-years) 的所有慢性阻塞性惡化 (輕度 - 中度或重度) 惡化的數目，Ultibro Breezhaler 為 0.98 (126 件) ；fluticasone/salmeterol 組為 1.19 (142 件) 。另外，Ultibro Breezhaler 組首次發生中度或重度惡化的時間，較比較組降低 22% (p=0.001) ；且延長首次發生重度惡化的時間，較比較組降低 19% (p=0.046) 。

Ultibro Breezhaler 組中新突 (以致射語影響，赤即胸部不光或電腦顯示 (CT) 掃描) 的發生率為 3.2% ，低於 fluticasone/salmeterol 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=288) 和 fluticasone/salmeterol (n=264) 隨每每個病人，年 (patient-years) 的中度至重度慢性阻塞性疾患化的數值大於 Ultibro Breezhaler 組 (0.15 (18 件) ；fluticasone/salmeterol 為 0.18 (22 件) ；p=0.513) ；降低至每個病人 (patient-years) 的所有慢性阻塞性惡化 (輕度 - 中度或重度) 惡化的數目，Ultibro Breezhaler 為 0.98 (126 件) ；fluticasone/salmeterol 組為 1.19 (142 件) 。另外，Ultibro Breezhaler 組首次發生中度或重度惡化的時間，較比較組降低 22% (p=0.001) ；且延長首次發生重度惡化的時間，較比較組降低 19% (p=0.046) 。

運動能力

Ultibro Breezhaler 在早上給藥，能降低動態過度換氣和改善運動耐受性，且在給與第一劑藥品之後，效果仍能持續。在治療期間，在 64 週的研究中，相較於安慰劑組，運動時的呼氣末過關鍵容量 (LS 平均治療差異 250 ml，p<0.001) ，tiotropium 組 (LS 平均治療差異 220 ml，p<0.001) ，且顯著 ；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) 。

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為 15 分鐘和 5 分鐘。

依據外試驗資料，可預期 Ultibro Breezhaler 中 indacaterol 成分達正到驟劑的藥量，和 indacaterol 單方製劑類似，吸入 Ultibro Breezhaler 後，indacaterol 的穩定狀態的爆露量，與吸入 indacaterol 單方製劑的全身性爆露量相當或稍低。Indacaterol 的穩定性數可用那些病人的平均 67% 和 95% 的數值來說明，相當於 41% 和 81% 的數值。

吸入 Ultibro Breezhaler 後，glycopyrronium 的穩定狀態的爆露量與吸入 glycopyrronium 單方製劑的全身性爆露量相當。

Indacaterol

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

Indacaterol 的血清濃度隨劑量增加而成比例地增加。Indacaterol 的穩定性數在第一次給藥，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 glycopyrronium 極高濃度吸收，並在給藥後 5 分鐘達到最高血漿濃度。吸入後約 90% 的全身性爆露是出自肺吸收，而 10% 是由於胃腸道吸收。口服 glycopyrronium 的絕對生體可用率約為 5%。

惟性阻塞性肺疾病的病人每日吸入一次 glycopyrronium 在一週內可到達穩態動力學的藥量，和 indacaterol 單方製劑類似，吸入 Ultibro Breezhaler 後，glycopyrronium 的穩定狀態的爆露量，與吸入 indacaterol 單方製劑的全身性爆露量相當或稍低。

Indacaterol 的穩定性數可用那些病人的平均 67% 和 95% 的數值來說明，相當於 41% 和 81% 的數值。

分佈

Indacaterol

Indacaterol 靜脈輸注後，最終排除階段的分佈體積為 2,361-2557 L，顯示其分佈很廣，體外試驗的人類血清和血漿蛋白結合平均分佈為 94.1-95.3% 與 95.1-96.2% 。

Glycopyrronium

靜脈注射給藥後，glycopyrronium 的穩定狀態的分佈體積為 83 L，未相 (terminal phase) 的分佈體積為 376 L，吸入後未相的分佈體積 (Vz/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低 6 倍。

生物轉換

Indacaterol

在人類的吸收、分佈、代謝和排除的試驗中，口服投與放射線標記的 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，glycolic 和 glucuronic 共軛物 (diasterereomer) 、N-glucuronide indacaterol 和 C- 及 N-dealkylated (Hydroxybenzyl 環的水解產出) 。

體外試驗顯示 UGT1A1 是唯一 UGT isoform 參與 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。體外試驗顯示 indacaterol 是抗藥性的 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-hydroxyl 衍生物 (hydroxylate) ，直接水解產生羥酸 (carboxylic acid) 衍生物 (M9) 。研究顯示，多數 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 的平均全身性爆曝量與母體藥物的爆曝量幅度相同，由於體外研究未顯示肺部代謝，並且靜脈給藥後 M9 在血漿中的重要性不高 (的母體藥物 C_{ss} 和 AUC 的 4%) ，因此推測 M9 是由口腔吸入 glycopyrronium bromide 時存在的藥品產生。肝體藥物 pre-systemic 的肝臟代謝的可能性被認為是低的，因為 first pass metabolism 形成，吸入以及靜脈給藥後，尿液中藥物與極少量的 M9 (即 ≤ 0.5% 的劑量) ，重複吸入後，人體尿液中發現 glycopyrronium 的葡萄醛酸類衍生物 (和或硫酸鹽結合物) 約為 3% 的劑量。

體外試驗研究顯示 glycopyrronium bromide 不會抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4/5 、或出運蛋白 MDR1、MRP2 並 MOA、及抑或運輸蛋 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 或 OCT2。體外無法證實 glycopyrronium bromide 對試驗中的細胞色素 P450 異酵素和 UGT1A1 及運輸蛋白 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 原型藥量經計 2.5% 的輸出劑量 (相當於 25 的給藥劑量) 。Indacaterol 的平均腎排除是在每小時 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 (約為全身排除的 2-6%) 。

在人類吸收、分佈、