

臨床考量

分娩與生產

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 pg/kg Glycopyrronium bromide 於8位接受剖產的孕婦，在給藥6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，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 AUC₀₋₂₄ 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。大量的生育試驗並未顯示給胎兒前和產後發育的影響。在懷孕的小鼠、兔子和狗未發現 glycopyrronium 及其代謝物有明顯過胎齡的現象。目前動物試驗資料並未發現生殖毒性。

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 Utibro Breezhaler（見「**非臨床安全性資料**」）。

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

Utibro 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。

安全資料摘要

Utibro 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。

Utibro Breezhaler 第 III 期臨床研發計劃包括 11 項試驗，納入超過 10000 名來自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 Utibro Breezhaler 110/50 微克每天一次的病人。

Utibro Breezhaler 的藥品不良反應和個別單一療法的成分類似。因 Utibro 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 Utibro Breezhaler 治療的病人通報發生率至少 3％，且高於安慰劑組）為頭痛、咳嗽及鼻咽喉炎。

在建議劑量下，Utibro 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。

臨床試驗中表列摘要不良反應

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 (≥1/10)；常見 (≥1/100 到 <1/10)；不常見 (≥1/1,000 到 <1/100)；罕見 (≥1/10,000、<1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)。

Utibro Breezhaler 顯示出與個別單方成分類似的藥物不良反應。由於 Utibro 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	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	常見
血管性水腫 ²	不常見
代謝和營養異常	
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
眼部異常	
青光眼 ¹	不常見
心臟異常	
缺血性心臟病	不常見
心房顫動	不常見
心悸過速	不常見
心悸	不常見
呼吸、胸腔及中膈異常	
咳嗽	常見
口咽部疼痛包括喉嚨刺激	常見
逆理性支氣管痙攣	不常見
發聲困難 ²	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	
荨麻疹 / 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
一般異常及臨床部位異常	
發熱 ¹	常見
胸痛	常見
周邊水腫	不常見
疲倦	不常見

1. 在 Utibro 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。

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，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%) 但是這項不良反應在使用 Utibro 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，且為輕度而無嚴重。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 Utibro 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%。

過量

與 Utibro Breezhaler 相關

在健康受試者的單劑試驗中，4 倍治療劑量的 Utibro 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 Utibro 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 Utibro 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 Utibro 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悸過速，最長發作頻率為 9 下（4 秒）。

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，或可能引致抗膽鹼作用，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 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。

與 indacaterol 相關資訊

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

與 glycopyrronium 相關資訊

COPD 病人重複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露總量，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露總量之 50 倍和 6 倍，並且耐受性良好。

臨床藥理學

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 碼：R03A04。

作用機轉

Utibro Breezhaler

給與 Utibro 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 beta₂- 腎上腺受體和 M₃- 毒蕈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毒蕈鹼受體拮抗劑（muscarinic receptor）是有利的。

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，包括吸入劑，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- 腎上腺素接受體高 24 倍及比 beta₂- 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 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 的給藥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 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%。Beta₂- 腎上腺素接受體對心臟的實際功能尚未確證，但因為這類接受體的存在，即使具有高度選擇性的 beta₂- 腎上腺素受體作用劑也可能對心臟產生作用。

Glycopyrronium

Glycopyrronium 為長效型吸入性毒蕈鹼受體（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 呼吸阻滯最主要的可逆性因素。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。

在五個已知的毒蕈鹼受體 (M1-5) 中，僅有 M1-3 在人類中具有生理功能。Glycopyrronium bromide 是具有高親和性的毒蕈鹼受體拮抗劑，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。

長時間的作用力可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「臨床藥理學，消除」）。大氣吸入 glycopyrronium bromide 後的肺部藥物動力學資料為此提供了進一步的證據。

藥效動力學作用

主要藥效動力學作用

在 Utibro 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 小時的臨床研究中，藥效均可持續。

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有效量，顯示改善 0.32L。各別與 indacaterol、glycopyrronium 或 tiotropium 治療組比較結果，顯示 Utibro 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 Utibro 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 Beta₂- 腎上腺素受體作用劑和吸入毒蕈鹼受體拮抗劑的全身性副作用，是全身性 Beta₂- 腎上腺素受體激活和毒蕈鹼受體阻斷的結果。已有研究探討 Utibro Breezhaler 在健康受試者對 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 Utibro 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，Utibro Breezhaler 治療組和 salmeterol 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])。Utibro 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。

Utibro Breezhaler 與 indacaterol 和 glycopyrronium 單劑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 Utibro Breezhaler 超出治療劑量時對心跳速率的影響，Utibro 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- 糾脛

在健康受試者進行完整的 QT(QTc) 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，並未發現 QT 延長的现象。

於健康受試者研究 Utibro Breezhaler 對 QTc 間隔的影響，於 4 個給藥步驟以吸入性投藥給與 Utibro 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 Utibro 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 Utibro 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 Utibro 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），相較於基準 30 ms 至 60 ms 之間，Utibro 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 較基準 >60 ms 的案例。接受 Utibro Breezhaler 最高輸出劑量 600/100 微克（輸出劑量 464/86 微克）的病人，絕對 QTc 值 >450 ms 的比例高於安慰劑組 (12.2% 比 3.7%)。

血清鉀離子和血糖濃度

健康受試者給與 4 倍建議劑量的 Utibro 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

Utibro 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 週活性成分對照研究；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，臨床上市診斷患有中度至嚴重的 COPD，在一項為期 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 惡化紀錄之重度和極重度的 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 ≥ 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

Utibro 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，給與單一治療品 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弱。

作用的可回復程度受阻藥後可回復的程度而定（以短效毒蕈鹼拮抗劑和短效 beta₂ 腎上腺素作用劑擴張支氣管來測定）：在基準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準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，在基準可回復程度最低的病人 (<5%) (Utibro Breezhaler n=82) (Utibro Breezhaler n=42)、Utibro Breezhaler 增加 FEV₁ 值約 80 ml (p=0.053)。在基準可回復程度高的病人 (>= 5%) (Utibro Breezhaler n=392; 安慰劑 n=190)，增加 FEV₁ 值約 220 ml (p<0.001)。

FEV₁ 谷值和 FEV₁ 峰值

在兩個週的主要療效評估指標，Utibro Breezhaler 在給藥後的 FEV₁ 谷值相較於安慰劑 均增加 200 mL (p<0.001)，且相較於個別單方成分治療 (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 FEV₁ 谷值（最小平方平均值）

治療差異	190 天 (p<0.001)	200 週 (p<0.001)
Utibro Breezhaler – 安慰劑	190 mL	200 mL
Utibro Breezhaler – indacaterol	80 mL (p<0.001)	70 mL (p<0.001)
Utibro Breezhaler – glycopyrronium	80 mL (p<0.001)	80 mL (p<0.001)
Utibro Breezhaler – tiotropium	80 mL (p<0.001)	90 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），Utibro 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 FEV₁，每次回診至第 52 週的結果，Utibro 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，Utibro Breezhaler 給藥後 4 小時對 FEV₁ 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)。FEV₁ AUC

Utibro 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 Transilational Dyspnoea Index (TDI) 病社評分結果，顯示 Utibro Breezhaler 能顯著減少呼吸困難的病社。在第 26 週的 TDI 病社評分，Utibro 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 fluticasone/ salmeterol，改善分別為 0.26 和 0.21。

接受 Utibro Breezhaler 治療的病人，在第 26 週 TDI 病社評分大於 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。Utibro Breezhaler 治療組高於 tiotropium 治療組 Utibro Breezhaler 組 68.1%、tiotropium 組 59.2%（p=0.016），且高於 fluticasone/salmeterol 治療組 (Utibro Breezhaler 組 65.1%，fluticasone/salmeterol 組 55.5%，p=0.88)。

健康相關的生活品質：

以聖喬治的呼吸問卷 (St. George's Respiratory Questionnaire；SGRQ) 評估健康相關的生活品質改善，Utibro Breezhaler 在第 26 週顯示 SGRQ 總分多於安慰劑組 (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。

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

慢性阻塞性肺病的惡化

在為期 64 週的研究中比較 Utibro 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，Utibro 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，Utibro 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，Utibro 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，Utibro Breezhaler 為 3.34 (2893 件)，glycopyrronium 為 3.92 (3292 件)，tiotropium 為 4.03 (p=0.003)。

在一項 52 週活性成分對照研究中發現：Utibro Breezhaler 和 fluticasone/salmeterol 組 (n=1679) 相比，Utibro 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，Utibro 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 Utibro 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，Utibro Breezhaler 為 0.98 (1265 件)，fluticasone/salmeterol 組為 1.19 (1452 件)。另外，Utibro 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)，並延長首次發生重度惡化的時間，惡化風險降低 19% (p=0.046)。

Utibro 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 Utibro Breezhaler 和 fluticasone/salmeterol，首次發生肺炎的時間延長 (p=0.013)。