

舒肺樂注射劑100毫克/毫升

Nucala Solution for Injection 100mg/mL

衛部菌疫輸字第 001144 號

限由醫師使用

版本日期 2022-07-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Mepolizumab 100毫克/毫升。

Mepolizumab是一種可拮抗IL-5的人類單株抗體。Mepolizumab係利用重組DNA技術在中國倉鼠的卵巢細胞中製造而得。Mepolizumab的分子量約為149 kDa。

1.2 賦形劑

NUCALA注射劑係盛裝於附有1支固定式29號半英吋針頭的單劑1毫升預充填自動注射器中，及盛裝於附有1支固定式29號半英吋針頭及針頭保護裝置的單劑1毫升預充填針筒中。每1毫升可遞送mepolizumab 100毫克、單水檸檬酸(0.95毫克)、二水EDTA二鈉(0.019毫克)、聚山梨醇酯80(0.20毫克)、七水磷酸氫二鈉(4.16毫克)、蔗糖(120毫克)及注射用水，pH值為6.3。

NUCALA注射劑係盛裝於附有1支固定式29號半英吋針頭及針頭保護裝置的單劑0.4毫升預充填針筒中。每0.4毫升可遞送mepolizumab 40毫克、單水檸檬酸(0.38毫克)、二水EDTA二鈉(0.007毫克)、聚山梨醇酯80(0.08毫克)、七水磷酸氫二鈉(1.66毫克)、蔗糖(48毫克)及注射用水，pH值為6.3。

預充填自動注射器與預充填針筒都不是以天然橡膠乳膠製成。

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

NUCALA注射劑為無菌、不含防腐劑、澄清至帶有乳白色光彩、無色至淡黃色或淡棕色的皮下注射用溶液。

- 100毫克/毫升，澄清至帶有乳白色光彩、無色至淡黃色或淡棕色的溶液，盛裝於單劑預充填自動注射器。
- 100毫克/毫升，澄清至帶有乳白色光彩、無色至淡黃色或淡棕色的溶液，盛裝於單劑預充填玻璃針筒中。
- 40毫克/0.4毫升，澄清至帶有乳白色光彩、無色至淡黃色或淡棕色的溶液，盛裝於單劑預充填玻璃針筒中。

2 適應症

2.1 嚴重氣喘之維持治療

表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之6歲以上病人之附加維持治療。[參見特殊族群注意事項(6.4)、臨床試驗資料(12.1)]。

註：指已使用高劑量吸入性皮質類固醇及另一種控制藥物(controller)，例如長效beta2致效劑(long-acting beta2 agonists)仍控制不良的嚴重嗜伊紅性白血球氣喘。嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的定義請參閱最新臨床指引。

使用限制

NUCALA不可使用於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態(status asthmaticus)。

NUCALA不可使用於治療急性氣喘惡化(exacerbations)。

2.2 慢性鼻竇炎合併鼻息肉之維持治療

患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉[chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)]且使用鼻腔內皮質類固醇仍控制不良之成年病人的附加維持治療。

2.3 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎

治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎[eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)]之成人病人。

2.4 嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)

患有嗜伊紅性白血球增多症候群(hypereosinophilic syndrome)之成年病人的附加治療(參見第12.4節)。

3 用法及用量**3.1 用法用量**

NUCALA僅供皮下(SC)注射使用。

3.1.1 嚴重氣喘**12歲以上之青少年及成人**

12歲以上之青少年及成人的NUCALA建議劑量為每4週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射100毫克[參見病人使用須知(14)]。

6歲至11歲之兒童

6歲至11歲之兒童的NUCALA建議劑量為每4週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射40毫克[參見病人使用須知(14)]。

3.1.2 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

NUCALA的建議劑量為每4週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射100毫克[參見病人使用須知(14)]。

3.1.3 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎

NUCALA的成人建議劑量為每4週一次以皮下注射300毫克，以每次100毫克之注射量分3次注射於上臂、大腿或腹部。若想施打於相同部位，建議各100毫克注射量之施打位置需至少間隔5公分(約2英吋)。

製備用於EGPA治療之300毫克劑量時，需施用3支預充填自動注射器或3支預充填式針筒之NUCALA[參見病人使用須知(14)]。

3.1.4 嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)

NUCALA的成人建議劑量為每4週一次以皮下注射300毫克，以每次100毫克之注射量分3次注射於上臂、大腿或腹部。若想施打於相同部位，建議各100毫克注射量之施打位置需至少間隔5公分(約2英吋)。

製備用於HES治療之300毫克劑量時，需施用3支預充填自動注射器或3支預充填式針筒之NUCALA[參見病人使用須知(14)]。

Nucala係用於長期治療。應至少每年一次，依據醫師針對病人的疾病嚴重度與症狀控制程度進行評估的結果，考慮繼續治療的必要性。

4 禁忌

NUCALA不可用於曾對mepolizumab或配方中之賦形劑產生過敏反應的病人[參見警語及注意事項(5.1.1)、性狀(1)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏反應

曾有在投予NUCALA之後發生過敏反應(如全身性過敏反應、血管性水腫、支氣管痙攣、低血壓、蕁麻疹、皮疹)的報告。這些反應通常都是在投藥後數小時內發生，但有些病例會延遲發生(即數日後才發生)。如果發生過敏反應，應停用NUCALA [參見禁忌(4)]。

5.1.2 急性氣喘症狀或惡化性疾病

NUCALA不可用於治療急性氣喘症狀或急性惡化。切勿使用NUCALA治療急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態。在開始使用NUCALA治療之後，如果病人的氣喘症狀仍未獲得控制或出現惡化的現象，應尋求醫療建議。

5.1.3 伺機性感染：帶狀皰疹

在對照性臨床試驗中，曾有使用100毫克之NUCALA治療的受試者發生帶狀皰疹[參見副作用/不良反應(8.2.1)]。如果醫療條件適合，應考慮接種疫苗。

5.1.4 降低皮質類固醇的劑量

開始使用NUCALA治療時，切勿驟然停用全身性或吸入性皮質類固醇(ICS)。如果適合降低皮質類固醇的劑量，應以逐步漸進的方式降低劑量，並應在醫師的直接監督之下進行。降低皮質類固醇的劑量可能會引發全身性戒斷症狀，並/或使先前被全身性皮質類固醇壓制的症狀顯露出來。

5.1.5 寄生蟲(蠕蟲)感染

嗜伊紅性白血球可能會涉及某些蠕蟲感染所引發的免疫反應。已知患有寄生蟲感染症的病人都被排除於臨床試驗之外。目前並不確知NUCALA是否會影響病人對寄生蟲感染的反應。對原先即患有蠕蟲感染症的病人，在開始使用NUCALA治療前應先治療其感染症。如果病人在接受NUCALA治療期間發生感染，並且對抗蠕蟲治療無法產生反應，應停止使用NUCALA治療，直到感染消退。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

孕婦曝藥資料並不足以通報藥物相關風險。單株抗體(如mepolizumab)會隨妊娠的進展以線性模式通過胎盤；因此，對胎兒的潛在影響可能在第二與第三孕期會較大。在一項以食蟹猴所進行的出生前與出生後發育試驗中，於整個懷孕期間IV投予mepolizumab之後，在暴露量高達人類最高建議劑量(MRHD；300毫克SC)所達到之暴露量的9倍的劑量下，並無任何證據顯示會對胎兒造成傷害(參見試驗資料)。

臨床考量

與疾病相關的母體及/或胚胎-胎兒風險：在控制效果不佳或中等的女性氣喘病人中，有證據顯示母親發生子癲前症及新生兒早產、出生體重偏低和小於妊娠年齡的風險會升高。應嚴密監視孕婦的氣喘控制程度，並視需要調整治療，以維持最理想的控制效果。

試驗資料

動物試驗的資料：在一項出生前與出生後發育試驗中，曾對懷孕的食蟹猴於懷孕第20至

140天投予mepolizumab，試驗劑量所達到的暴露量最高約為MRHD所達到之暴露量的9倍(以AUC為比較基礎，母體IV劑量高達每4週一次100毫克/公斤)。一直到出生後9個月，mepolizumab皆未引發胎兒或新生兒生長方面(包括免疫功能)的不良影響。並未進行內在畸形或骨骼畸形的檢測。在食蟹猴的試驗中，mepolizumab會通過胎盤。在產後178天期間，仔猴體內的mepolizumab濃度要比母猴高出約2.4倍。乳汁中的mepolizumab濃度≤母體血清濃度的0.5%。

在一項生育力、早期胚胎發育及胚胎-胎兒發育試驗中，曾對懷孕的CD-1小鼠在整個懷孕期間投予一種可抑制鼠源介白素-5(IL-5)活性的類似抗體，試驗劑量為每週一次IV投予50毫克/公斤。此類似抗體對小鼠並不具致畸性。曾有報告指出，相對於野生型小鼠，有IL-5缺陷之小鼠的胚胎-胎兒發育通常並不會受到影響。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並無任何關於mepolizumab是否會出現於人類乳汁、對餵哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成作用之影響方面的資料。不過，mepolizumab是一種人類單株抗體(IgG1 kappa)，而在人類的乳汁中也會出現少量的免疫球蛋白(IgG)。對食蟹猴在懷孕期間投藥之後，mepolizumab會出現於產後的乳汁中[參見特殊族群注意事項(6.1)]。應將餵哺母乳對發育及健康的效益和母親對NUCALA的臨床需要，以及餵哺母乳之嬰兒可能因mepolizumab或母親的基礎疾病而受到的任何不良影響放在一起考慮。

6.4 小兒

嚴重氣喘

NUCALA在嗜伊紅性白血球表型之嚴重氣喘之6歲以上兒童病人的安全性與療效已經確立。NUCALA使用於12歲至17歲青少年的支持性證據，是來自於適當且有良好對照組、以成人與青少年為對象的臨床試驗。在第3期氣喘試驗中共曾收納28位12至17歲有嚴重氣喘疾病的青少年。其中有25位是被收納進入32週惡化試驗(試驗2)，其平均年齡為14.8歲。病人在前一年內，在定期使用中或高劑量吸入性皮質類固醇加額外之控制藥物並合併或未合併使用口服皮質類固醇治療的情況下，有2次(含)以上的惡化記錄，且篩檢時的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 150 cells/mcL，或在納入試驗前的12個月內 ≥ 300 cells/mcL[參見臨床試驗資料(12.1)]。Mepolizumab能減低病人的惡化發生率。在19位接受mepolizumab治療的青少年中，有9位是接受NUCALA 100毫克的治療，這些受試者的平均疑似廓清率要比成人低35%。在第3期試驗中，青少年的安全性概況和整體受試族群所觀察到的大致相當[參見副作用/不良反應(8.2.1)]。

NUCALA使用於嗜伊紅性白血球表型之嚴重氣喘之6歲至11歲兒童病人的支持性證據，是來自於適當且有良好對照組、以成人與青少年為對象的臨床試驗，以及額外的6歲至11歲兒童的藥物動力學、藥效學與安全性資料。一項開放性試驗(NCT02377427)以36位6歲至11歲(平均年齡：8.6歲，31%為女性)嚴重氣喘之兒童病人為對象，納入條件與32週惡化試驗(試驗2)的青少年受試者的納入條件相同。根據來自於這項試驗的藥物動力學資料，以每4週SC注射40毫克之劑量所得之暴露量，與於成人與青少年以每4週SC注射100毫克之劑量相似[參見藥物動力學特性(11)]。

NUCALA在6歲至11歲兒童病人的療效是外推自成人與青少年的療效，以及藥物動力學分析的支持性資料顯示，6歲至11歲兒童以每4週SC注射40毫克之劑量所得之藥物暴露量與於成人與青少年的相似[參見藥物動力學特性(11)]。試驗中的6歲至11歲兒童的安全性概況與藥效學反應與在成人及青少年所觀察到的相似[參見副作用/不良反應(8.2.1)、藥理特性(10.2)]。

未滿6歲之嚴重氣喘兒童病人的安全性與療效則尚未被確立。

慢性鼻竇炎合併鼻息肉

未滿18歲之CRSwNP病人的安全性與療效尚未確立。

嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎

未滿18歲之嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎病人的安全性與療效尚未被確立。

嗜伊紅性白血球增多症候群

18歲以下的兒童

在試驗200622中曾收納4位青少年(12至17歲)，其中1位青少年使用mepolizumab 300毫克治療，3位青少年使用安慰劑治療32週。該位在32週之試驗200622中使用mepolizumab治療的青少年並未發生HES爆發。全部4位完成試驗200622的青少年都繼續進入一項20週開放性延伸試驗205203，藉以評估長期安全性概況，以及提供對HES病人使用mepolizumab治療超過32週後之臨床效益方面的額外資料。

Mepolizumab用於兒童及18歲以下之青少年的安全性與療效尚未確立。

6.5 老年人

NUCALA的臨床試驗並未收納足夠的65歲(含)以上並接受NUCALA治療的病人(n=79)，因此無法確認其治療反應是否不同於較年輕的病人。在其他見於報告的臨床經驗中，並未發現老年病人與較年輕的病人之間有治療反應方面的差異。一般而言，對老年病人都應謹慎選擇劑量，通常都是從劑量範圍的低端開始治療，因為他們較常併有肝、腎或心臟功能減弱的問題、患有合併症、或是同時使用其他藥物治療。根據現有的資料，對老年病人並不須調整NUCALA的劑量，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。

7 交互作用

目前尚未針對NUCALA進行過正式的藥物交互作用試驗。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在其他段落中有更為詳盡的說明：

- 過敏反應[參見警語及注意事項(5.1.1)]
- 伺機性感染：帶狀皰疹[參見警語及注意事項(5.1.3)]

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 嚴重氣喘之臨床試驗經驗

12歲以上之青少年及成人

共有1,327位嚴重氣喘病人在3項為期24至52週的隨機分組、安慰劑對照性多中心試驗中接受評估(試驗1、2和3)。在這些受試者中，有1,192位在進入試驗前一年期間，在定期使用高劑量吸入性皮質類固醇加額外之控制藥物的情況下，仍有2次(含)以上的惡化記錄(試驗1和2)，並有135位受試者除了定期使用高劑量吸入性皮質類固醇加額外的控制藥物之外，並須每天使用口服皮質類固醇(OCS)，以維持氣喘控制效果(試驗3) [參見臨床試驗資料(12.1)]。在所收納的受試者中，有59%為女性，85%為白人，年齡範圍為12至82歲。每4週一次以皮下注射或靜脈注射的方式投予mepolizumab；有263位受試者接受NUCALA (mepolizumab 100毫克皮下注射[SC])治療至少24週。有超過1位受試者發生且在接受NUCALA 100毫克治療之受試者(n=263)中的發生比例高於安慰劑組(n=257)的嚴重不良事件有1種，即帶狀皰疹(分別為2位受試者與0位受試者)。接受NUCALA 100毫克治療的受試者有2%左右因發生不良事件而退出臨床試驗，在接受安慰劑治療的受試者中則有3%。在2項針對接受NUCALA 100毫克治療所進行的療效與安全性確認試驗(試驗2和3)中，最初24週的不良反應發生率如表一所示。

表一. 在患有嚴重氣喘的受試者中，NUCALA組之發生率 $\geq 3\%$ 且較安慰劑組常見的不良反應(試驗2和3)

不良反應	NUCALA (Mepolizumab 100毫克皮下注射) (n=263) %	安慰劑 (n=257) %
頭痛	19	18
注射部位反應	8	3
背痛	5	4
疲倦	5	4
流行性感冒	3	2
尿道感染	3	2
上腹痛	3	2
搔癢	3	2
濕疹	3	<1
肌肉痙攣	3	<1

52週試驗：在使用mepolizumab 75毫克靜脈注射(IV) (n=153)或安慰劑(n=155)治療52週的試驗1中，發生率 $\geq 3\%$ ，較安慰劑組常見，且未列於表一的不良反應包括：腹痛、過敏性鼻炎、無力、支氣管炎、膀胱炎、暈眩、呼吸困難、耳朵感染、腸胃炎、下呼吸道感染、肌肉骨骼疼痛、鼻充血、鼻咽炎、噁心、咽炎、發燒、皮疹、牙痛、病毒性感染、病毒性呼吸道感

染、以及嘔吐。此外，在接受mepolizumab 75 mg IV治療的受試者中有3個發生帶狀皰疹的病例，在安慰劑組中則有2例。

全身性反應，包括過敏反應：在上述的試驗1、2和3中，安慰劑組發生全身性(過敏及非過敏)反應的受試者比例為5%，NUCALA 100毫克組則為3%。安慰劑組有2%的受試者通報發生全身性過敏反應，NUCALA 100毫克組則有1%。在NUCALA 100毫克組所通報的全身性過敏反應中，最常通報的表現包括皮疹、搔癢、頭痛、以及肌痛。NUCALA 100毫克組有2%的受試者通報發生全身性非過敏反應，安慰劑組則有3%。在NUCALA 100毫克組所通報的全身性非過敏反應中，最常通報的表現包括皮疹、潮紅、以及肌痛。在接受NUCALA 100毫克治療的受試者中，大部份的全身性反應(5/7)都是發生於投藥當天。

注射部位反應：在接受NUCALA 100毫克治療的受試者中，注射部位反應(如疼痛、紅斑、腫脹、發癢、灼熱感)的發生率為8%，在接受安慰劑治療的受試者中則為3%。

長期安全性：在進行中的開放性延伸試驗中，已有998位受試者接受NUCALA 100毫克的治療，在試驗期間亦有額外的帶狀皰疹病例報告。整體的不良事件發生概況和上述的嚴重氣喘試驗大致相當。

6歲至11歲之兒童

NUCALA的安全性資料是根據一項納入36位6歲至11歲嚴重氣喘病人之開放性臨床試驗。病人每4週以皮下注射接受一次40毫克(體重<40公斤之病人)或100毫克(體重≥40公斤之病人)的NUCALA治療。病人接受12週的NUCALA治療(為初始短暫治療期)，中斷治療8週後，共30位病人再繼續接受52週的NUCALA治療(為長期治療期)。6歲至11歲病人的不良反應概況，與在12歲以上病人所觀察到的相似。

8.2.2 慢性鼻竇炎合併鼻息肉之臨床試驗經驗

在一項隨機、安慰劑對照性、多中心、52週治療試驗中，共有407位CRSwNP病人接受評估。病人分別接受每4週一次皮下注射NUCALA 100毫克或安慰劑的治療。病人都患有復發性CRSwNP，先前都有手術病史，且在篩檢前已使用鼻內皮質類固醇治療至少8週[參見臨床試驗資料(12.2)]。在所收納的病人中，有35%為女性，93%為白人，年齡範圍為18至82歲。接受NUCALA 100毫克治療的病人有2%左右因發生不良事件而退出臨床試驗，在接受安慰劑治療的病人中則有2%。

表二概述在慢性鼻竇炎合併鼻息肉之試驗中，接受NUCALA治療的病人之發生率≥3%且頻率高於安慰劑組的不良反應。

表二. 在患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)的病人中，NUCALA組之發生率≥3%且較安慰劑組常見的不良反應

不良反應	NUCALA (Mepolizumab 100毫克皮下注射) (n = 206) %	安慰劑 (n = 201) %
口咽疼痛	8	5
關節痛	6	2



上腹痛	3	2
腹瀉	3	2
發燒	3	2
鼻子乾燥	3	<1
皮疹	3	<1

CRSwNP =慢性鼻竇炎合併鼻息肉

全身性反應，包括過敏反應

在這項52週試驗中，在發生全身性(過敏[第I型過敏]及其他)反應的病人比例方面，NUCALA 100毫克組為<1%，安慰劑組為<1%。在NUCALA 100毫克組中，有<1%的病人通報發生全身性過敏(第I型過敏)反應，安慰劑組則無任何病人通報發生此類反應。全身性過敏(第I型過敏)反應的表現包括蕁麻疹、紅斑與皮疹，且這3例反應有1例是在投藥當天發生。在NUCALA 100毫克組中，並無任何病人通報發生其他全身性反應，安慰劑組則有<1%的病人通報發生此類反應。

注射部位反應

在接受NUCALA 100毫克治療的病人中，注射部位反應(如紅斑、搔癢)的發生率為2%，在接受安慰劑治療的病人中則為<1%。

8.2.3 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之臨床試驗經驗

共有136位EGPA成人病人在一項為期52週的隨機分組、安慰劑對照性多中心試驗中接受評估，受試者每4週以皮下注射接受一次300毫克之NUCALA 或安慰劑的治療。受試者在納入試驗至少6個月前需診斷為患有EGPA且有疾病復發(relapsing)或控制不良(refractory disease)的病史，並且於納入試驗前已接受穩定劑量超過7.5毫克/日(但不超過50毫克/日)之口服prednisolone或prednisone達至少4週[參見臨床試驗資料(12.3)]。納入之受試者中，59%為女性、92%為白人、年齡介於20至71歲。並未發現有別於嚴重氣喘試驗所通報之不良反應。

全身性反應，包括過敏反應

在為期52週的試驗中，安慰劑組發生全身性(過敏及非過敏)反應的受試者比例為1%，NUCALA 300毫克組則為6%。安慰劑組有1%的受試者通報發生全身性過敏反應，NUCALA 300毫克組則有4%。在NUCALA 300毫克組所通報之全身性過敏反應，表徵包括皮疹、搔癢、發紅、疲勞、高血壓、軀幹及頸部發熱、四肢冰冷、呼吸困難以及喘鳴。NUCALA 300毫克組有1位(1%)的受試者通報發生全身性非過敏反應，安慰劑組則未有通報。NUCALA 300毫克組所通報之全身性非過敏反應的表徵為血管性水腫。在接受NUCALA 300毫克治療的受試者中，有半數全身性反應(2/4)都是發生於投藥當天。

注射部位反應

在接受NUCALA治療的受試者中，注射部位反應(如疼痛、紅斑、腫脹)的發生率為15%，在接受安慰劑治療的受試者中則為13%。

8.2.4 嗜伊紅性白血球增多症候群之臨床試驗經驗

在一項針對HES病人所進行的安慰劑對照試驗中，治療期間最常通報的不良反應為頭痛

(13%)、尿道感染(9%)、注射部位反應及發燒(各為7%)。

在一項雙盲、安慰劑對照性32週試驗中的接受300毫克SC mepolizumab治療的病人中(n=54)，和嚴重嗜伊紅性白血球氣喘試驗的通報結果相比較，並未發現任何額外的不良反應。

在一項20週開放性延伸試驗所收納的HES病人中(n=102)，mepolizumab的安全性概況和主要安慰劑對照試驗中之病人的安全性概況大致相當。

全身性反應，包括過敏反應

在32週安慰劑對照試驗中，300毫克mepolizumab組有1位受試者(2%)通報發生全身性(其他)反應(多灶性皮膚反應)，安慰劑組則無任何病人通報發生此類反應。

注射部位反應

在安慰劑對照試驗中，在接受300毫克mepolizumab治療的病人中，注射部位反應(如灼熱感、發癢)的發生率為7%，在接受安慰劑治療的病人中則為4%。

8.3 上市後經驗

除了從臨床試驗所通報的不良反應外，以下是上市後使用NUCALA所得知的不良反應。由於這些不良反應是來自不確定人數的自主性通報，因此很難準確地估算其發生頻率或是建立其與暴露藥品的因果關係。列出這些不良反應乃是基於不良反應的嚴重程度、通報頻率、與NUCALA的關連或綜合這些因素的考量。

免疫系統疾患

過敏反應，包括全身性過敏反應(anaphylaxis)。

8.4 免疫原性

在接受NUCALA 100毫克治療之嚴重氣喘青少年及成人病人中，有15/260位(6%)驗出抗mepolizumab抗體。有1位接受NUCALA 100毫克治療的氣喘受試者檢出中和性抗體。抗mepolizumab抗體會使mepolizumab的廓清率略為升高(約20%)。並無任何證據顯示抗mepolizumab抗體效價與嗜伊紅性白血球濃度的變化之間存有關聯性。目前並不確知出現抗mepolizumab抗體的臨床關聯性。在6至11歲患有嚴重氣喘之兒童的臨床試驗中，接受40毫克或100毫克之NUCALA治療，在初始短暫治療期時有2/35位(6%)驗出抗mepolizumab抗體。沒有兒童在長期治療期時驗出抗mepolizumab抗體。

在接受NUCALA 100毫克治療的CRSwNP病人中，有6/196位(3%)驗出抗mepolizumab抗體。並未在任何CRSwNP病人中檢出中和性抗體。

在接受NUCALA 300毫克治療之EGPA病人中，1/68位(<2%)驗出抗mepolizumab抗體。沒有EGPA受試者驗出中和性抗體。

在接受300毫克NUCALA治療的成人與青少年HES病人中，有1/53位(2%)驗出抗mepolizumab抗體。並未在任何HES病人中檢出中和性抗體。

由於高藥物濃度下的分析敏感性較低，因此，通報的發生頻率可能會低於實際的發生頻率。這些資料所反映的是在特定分析中的mepolizumab抗體檢驗結果呈陽性反應的病人比例。在一種分析中所觀察到的抗體陽性發生率會高度受到多種因素的影響，包括分析的敏感度與特异性、分析的方法、樣本的處理方式、採樣的時間點、併用的藥物、以及基礎疾病。

9 過量

有一項臨床試驗曾對患有嗜伊紅性白血球性疾病的成人受試者靜脈注射單劑最高達1,500毫克的劑量，結果並未出現任何劑量相關毒性。

Mepolizumab使用過量並無任何特定的治療方式。萬一用藥過量時，應視需要對病人施以支持性治療，並採取適當的監視措施。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Mepolizumab是一種IL-5拮抗劑(IgG1 kappa)。IL-5乃是負責嗜伊紅性白血球之生長分化、補充、活化及存活的主要細胞激素。Mepolizumab會與IL-5結合(解離常數為100 pM)，遏阻其與表現於嗜伊紅性白血球細胞表面之IL-5受體複合物的 α 鏈結合，從而抑制IL-5的生物活性。發炎反應在氣喘、CRSwNP、EGPA及HES的發病機制中是一個相當重要的部份。有多種細胞類型(如肥大細胞、嗜伊紅性白血球、嗜中性白血球、巨噬細胞、淋巴細胞)與媒介物(如組織胺、類花生酸、白三烯素、細胞激素)會涉及發炎反應。Mepolizumab可抑制IL-5的傳訊作用，從而降低嗜伊紅性白血球的生成作用與存活能力；不過，mepolizumab對氣喘、CRSwNP、EGPA及HES產生作用的機制尚未最終確立。

10.2 藥效藥理特性

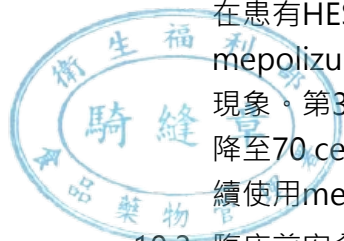
曾針對患有氣喘且血中嗜伊紅性白血球濃度 >200 cells/mcL的成人受試者評估以皮下注射或靜脈注射之方式重複投予mepolizumab後的藥效學反應(血中嗜伊紅性白血球降低)。受試者分別接受4種mepolizumab療法中之1種療法的治療(每28天投予一劑，共投予3劑)：12.5毫克SC、125毫克SC、250毫克SC或75毫克IV。在70位接受隨機分組的受試者中，有66位完成試驗。和基礎值相比較，血中嗜伊紅性白血球的降低程度具有劑量依存性。到第3天時(給予劑量後48小時)，在所有治療組中都觀察到血中嗜伊紅性白血球濃度降低的現象。第84天時(投予最後一劑的4週後)，在12.5毫克SC、75毫克IV、125毫克SC及250毫克SC治療組中所觀察到的相較於基礎值的幾何平均降低幅度分別為64%、78%、84%及90%。根據模式預測，在第84天可達到血中嗜伊紅性白血球最大降低效果之50%與90%的SC劑量估計值分別為11與99毫克。這些結果以及對嚴重氣喘之成人與青少年病人所進行之劑量範圍惡化試驗(試驗1)所獲得的臨床療效資料，都支持在嚴重氣喘之療效確認試驗中針對75毫克IV與100毫克SC進行評估[參見臨床試驗資料(12.1)]。對患有嚴重氣喘之青少年及成人病人，連續32週，每4週一次SC投予mepolizumab 100毫克之後(試驗2)，血中嗜伊紅性白血球的幾何平均計數可降至40 cells/mcL，和安慰劑相比較的幾何平均降低幅度為84%。

藥效學反應(血中嗜伊紅性白血球降低)亦於6至11歲患有嚴重氣喘之兒童評估，每4週以SC接受mepolizumab 40毫克之治療52週後，血中嗜伊紅性白血球之幾何平均值降至44 cells/mcL，相較於基礎值的幾何平均降低幅度為85%。

在成人、青少年及兒童，治療4週內即可觀察到這種程度的降低效果，且此效果在整個治療期間都可維持不輟。

對患有CRSwNP的成人受試者，以每4週皮下注射mepolizumab 100毫克的方式治療52週之後，血中嗜伊紅性白血球的幾何平均計數下降至60 cells/mcL。相較於安慰劑的幾何平均降低幅度為83%。在治療4週內即可觀察到這種程度的降低效果，且此效果在整個治療期間都可維持不輟[參見臨床試驗資料(12.2)]。

對患有EGPA之成人受試者，每4週以SC接受mepolizumab 300毫克之治療52週後，血中嗜伊紅性白血球之幾何平均值降至38 cells/mcL，相較於安慰劑的幾何平均降低幅度為83%，且在治療4週內即可觀察到這種程度的降低效果[參見臨床試驗資料(12.3)]。



在患有HES的成人與青少年方面，對患有HES的成人與青少年病人以每4週SC注射mepolizumab 300毫克的方式治療32週，在治療2週內即可觀察到血中嗜伊紅性白血球降低的現象。第32週時發現，血中嗜伊紅性白血球的幾何平均計數從基礎期的1460 cells/ μ L (n=54)下降至70 cells/ μ L (n=48)，且相較於安慰劑的幾何平均降低幅度為92%。在開放性延伸試驗中繼續使用mepolizumab治療的病人中，這種程度的降低效果可再維持20週。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未進行過評估mepolizumab之致癌可能性的長期動物試驗。已發表的動物模型試驗文獻指出，IL-5與嗜伊紅性白血球是腫瘤發生部位之早期發炎反應的一部份，並會促進腫瘤排斥作用。不過，也有其他的報告指出，嗜伊紅性白血球浸潤進入腫瘤會促進腫瘤生長。因此，人類因抗IL-5抗體(如mepolizumab)而發生惡性腫瘤的風險目前仍然不明。

食蟹猴連續6個月每4週一次IV接受劑量最高達100毫克/公斤的mepolizumab (以AUC為比較基礎，約為300毫克之MRHD的20倍)之後，在生殖器官方面並無任何不良組織病理學發現，由此可見，雄性與雌性的生育力並未受到影響。雄性與雌性CD-1小鼠接受一種可抑制鼠源IL-5活性的類似抗體(每週一次IV投予50毫克/公斤)之後，交配能力與生殖能力並未受到影響。

11 藥物動力學特性

對患有氣喘的成人受試者SC給藥之後，在12.5至250毫克的劑量範圍內，mepolizumab的藥物動力學表現大致與劑量成正比。在CRSwNP (成人)、EGPA (成人)或HES (成人與青少年)受試者所觀察到之mepolizumab的藥物動力學特性，與在嚴重氣喘之成人與青少年受試者所觀察到的相似。

皮下注射mepolizumab 300毫克後所達到的全身暴露量約為mepolizumab 100毫克的3倍。

吸收

對患有氣喘的成人與青少年受試者於上臂SC投予100毫克之後，mepolizumab的生體可用率估計約為80%。

每4週一次重複SC給藥之後，穩定狀態下的蓄積率約為2倍。

分佈

在氣喘成人受試者中，就70公斤的人而言，mepolizumab的族群中央室分佈體積估計為3.6升。

代謝

Mepolizumab是一種人類IgG1單株抗體，並會被廣泛分佈於體內(不限於肝臟組織)的蛋白質水解酵素所分解。

排除

於氣喘成人受試者SC投予mepolizumab後的平均終端半衰期($t_{1/2}$)為16至22天。在氣喘之成人與青少年受試者中，就70公斤的人而言，mepolizumab的族群擬似全身廓清率估計為0.28升/日。

特殊族群

種族與性別：族群藥物動力學分析的結果顯示，種族與性別對mepolizumab的廓清率並無任何明顯影響。

年齡：族群藥物動力學分析的結果顯示，受試者的年齡對mepolizumab的廓清率並無任何明顯影響。

兒童病人：6至11歲之嚴重氣喘病人以SC給予mepolizumab的藥物動力學，在一項開放性臨床試驗的初始12週治療期被探討。以SC給予40毫克(體重<40公斤之兒童)或100毫克(體重 $\geq$ 40公斤之兒童)的暴露量(AUC)較接受100毫克的成人與青少年高，分別為接受100毫克之成人與青少年所觀察到的1.32與1.97倍。根據這些結果，模擬6至11歲不論體重以每4週SC給予40毫克所預測之暴露量，與成人及青少年所觀察到的相似。

腎功能不全病人：目前尚未在臨床試驗中探討過腎功能不全對mepolizumab之藥物動力學的影響。根據族群藥物動力學分析的結果，肌酸酐廓清率介於50至80毫升/分鐘之受試者的mepolizumab廓清率和腎功能正常的病人大致相當。至於肌酸酐廓清率<50毫升/分鐘的病人，現有的資料相當有限；不過，mepolizumab並不經由腎臟清除。

肝功能不全病人：目前尚未在臨床試驗中探討過肝功能不全對mepolizumab之藥物動力學的影響。由於mepolizumab會被廣泛分佈於體內(不限於肝臟組織)的蛋白質水解酵素所分解，因此，肝功能的變化不太可能會對mepolizumab的排除造成任何影響。

藥物交互作用研究

目前尚未針對NUCALA進行過任何正式的藥物交互作用試驗。在第3期試驗的族群藥物動力學分析中，並無任何證據顯示經常併用的小分子藥物會對mepolizumab的暴露量造成影響。

12 臨床試驗資料

12.1 嚴重氣喘

NUCALA用於12歲以上病人之治療氣喘適應症的開發計劃共包含三項雙盲、隨機、安慰劑對照試驗：一項為探討氣喘惡化之劑量範圍試驗(試驗1)，另外兩項為療效確認性試驗(試驗2和3)。這三項試驗都是每四週投予一次mepolizumab做為背景治療的輔助用藥。所有病人在整個試驗期間都持續接受其氣喘之背景治療。

劑量範圍與惡化試驗

試驗1是一項為期52週探討氣喘惡化減少的劑量範圍試驗，病人皆為前一年期間，儘管在定期使用高劑量吸入性皮質類固醇加上額外之控制藥物且併用或未併用口服皮質類固醇的情況下，仍有2次(含)以上之惡化記錄的嚴重氣喘病人。這項試驗所收納的病人在先前12個月期間必須符合下列四項預設條件中的至少一項：血中嗜伊紅性白血球計數 ≥ 300 cells/mL、痰液嗜伊紅性白血球計數 $\geq 3\%$ 、呼氣之一氧化氮濃度 ≥ 50 ppb、或定期使用的維持性吸入性皮質類固醇/口服皮質類固醇減低劑量 $\leq 25\%$ 之後出現氣喘控制惡化的現象。本試驗針對三種mepolizumab IV劑量(75、250和750毫克)每4週投予一次進行評估，並和安慰劑比較。這項試驗及藥效學試驗的結果都支持在後續的試驗中針對mepolizumab 75毫克IV與100毫克SC進行評估[參見藥理特性(10.2)]。

NUCALA不可以靜脈注射方式給藥，僅可以皮下注射方式給藥。

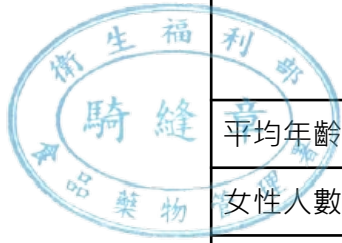
療效確認試驗

兩項療效確認性試驗(試驗2和3)共收錄711位嚴重氣喘病人進行研究。在這兩項試驗中，病人必須符合篩檢時(投藥前6週內)的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 150 cells/mL，或進入試驗前12個月內的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mL的條件。篩檢時(投藥前6週內)之血中嗜伊紅性白血球必須 ≥ 150 cells/mL的條件乃源自試驗1資料經探索性分析的結果。試驗2是一項為期32週的安慰劑與活性藥物對照試驗，病人皆為前一年期間儘管在定期使用高劑量吸入性皮質類固醇加上額外之控制藥物且併用或未併用口服皮質類固醇的情況下，過去一年期間仍有2次(含)以上氣喘惡化的嚴重氣喘病人。病人在32週期間分別接受每4週投予一次的mepolizumab 75毫克IV (n=191)、NUCALA 100毫克(n=194)或安慰劑(n=191)的治療。

試驗3是一項為期24週，探討口服皮質類固醇減量的試驗，受試者皆為嚴重氣喘病人，除了定期使用高劑量吸入性皮質類固醇加上額外的控制藥物，並需要每天使用口服皮質類固醇，以維持氣喘的控制。試驗3的病人並不需在前一年期間有惡化的記錄。病人在24週期間分別接受每4週投予一次NUCALA 100毫克(n=69)或安慰劑(n=66)的治療。2個治療組基礎值平均口服皮質類固醇用量大致相當：安慰劑組為13.2毫克，NUCALA 100毫克治療組為12.4毫克。

此三項試驗的人口學及基礎特徵如表三所示。

表三. 嚴重氣喘試驗之人口學及基礎特徵



	試驗1 (N=616)	試驗2 (N=576)	試驗3 (N=135)
平均年齡，歲	49	50	50
女性人數 (%)	387 (63)	328 (57)	74 (55)
白人人數 (%)	554 (90)	450 (78)	128 (95)
氣喘罹病時間，年，平均值	19	20	19
從未吸菸人數 (%)	483 (78)	417 (72)	82 (61)
FEV ₁ 基礎值，公升	1.88	1.82	1.95
基礎期FEV ₁ 相較於預估值的比例(%)	60	61	59
基礎期可逆性比率(%)	25	27	26
基礎期使用SABA治療後的FEV ₁ /FVC比率	0.67	0.66	0.66
基礎期嗜伊紅性白血球計數幾何平均值，cells/mcL	250	290	240
前一年期間的平均惡化次數	3.6	3.6	3.1

FEV₁ = 1秒用力呼氣量

SABA = 短效型 β_2 作用劑

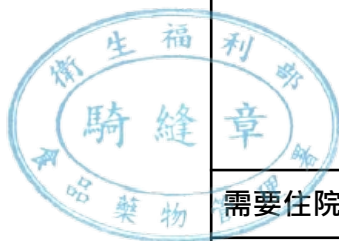
FVC = 用力肺活量

惡化

試驗1和2的主要評估指標為發生惡化的次數，「惡化」定義為需要使用口服/全身性皮質類固醇治療及/或住院治療及/或送急診治療的氣喘惡化現象。對已在使用口服皮質類固醇進行維持治療的病人，惡化定義中「需要使用口服皮質類固醇治療」則為使用口服/全身性皮質類固醇至少2倍於原來劑量且至少3天。兩項試驗結果顯示：和安慰劑相比較，接受NUCALA 100毫克或mepolizumab 75毫克IV治療的病人發生惡化的次數顯著地較少。此外，和安慰劑相比較，使用NUCALA 100毫克治療的病人，較少發生需要住院治療及/或送急診治療的惡化，以及較少發生需要住院治療的惡化(表四)。

表四. 嚴重氣喘之試驗1及試驗2的惡化發生率(意圖治療群體)

試驗	治療	惡化之年發生率		
		發生率	差異	發生率比 (95% CI)
所有惡化				
試驗1	安慰劑(n=155)	2.40		
	Mepolizumab 75毫克IV (n=153)	1.24	1.16	0.52 (0.39, 0.69)
試驗2	安慰劑(n=191)	1.74		
	Mepolizumab 75毫克IV (n=191)	0.93	0.81	0.53

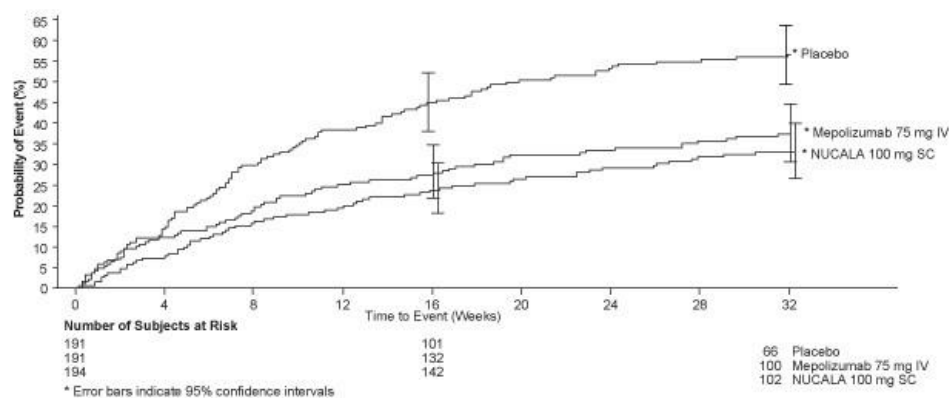


				(0.40, 0.72)
	NUCALA 100毫克SC (n=194)	0.83	0.91	0.47 (0.35, 0.64)
需要住院/急診治療之惡化				
試驗1	安慰劑(n=155)	0.43		
	Mepolizumab 75毫克IV (n=153)	0.17	0.26	0.40 (0.19, 0.81)
試驗2	安慰劑(n=191)	0.20		
	Mepolizumab 75毫克IV (n=191)	0.14	0.06	0.68 (0.33, 1.41)
	NUCALA 100毫克SC (n=194)	0.08	0.12	0.39 (0.18, 0.83)
需要住院治療之惡化				
試驗1	安慰劑(n=155)	0.18		
	Mepolizumab 75毫克IV (n=153)	0.11	0.07	0.61 (0.28, 1.33)
試驗2	安慰劑(n=191)	0.10		
	Mepolizumab 75毫克IV (n=191)	0.06	0.04	0.61 (0.23, 1.66)
	NUCALA 100毫克SC (n=194)	0.03	0.07	0.31 (0.11, 0.91)

IV=靜脈注射，SC=皮下注射。

試驗2亦顯示，相較於安慰劑，NUCALA 100毫克與mepolizumab 75毫克IV治療組，自開始治療後至首次發生惡化的時間都較長(圖一)。

圖一. 自開始治療至首次發生惡化時間之Kaplan-Meier累計發生率曲線(嚴重氣喘之試驗2)



IV=靜脈注射，SC=皮下注射。

針對試驗2的資料進行探索分析的結果顯示，基礎期血中嗜伊紅性白血球計數(開始投藥前6週內的檢測值) ≥ 150 cells/mcL為具有療效的潛在性預測因子，並且血中嗜伊紅性白血球計數越高，則降低惡化效益有越大的趨勢。在試驗2中，只根據過去12個月血中嗜伊紅性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL，但基礎期血中嗜伊紅性白血球計數 < 150 cells/mcL而納入試驗的病人，以NUCALA 100毫克治療後，和安慰劑相比，實質上並無減少惡化的效益。

在試驗1和2中曾進行「氣喘控制問卷-5 (ACQ-5)評估」，在試驗2中也曾進行「聖喬治呼吸問卷(SGRQ)」評估。在試驗1中，75毫克IV mepolizumab組的ACQ-5療效反應率(定義為分數降低0.5 (含)以上)為47%，安慰劑組則為50%，勝算比(OR)為1.1 (95% CI: 0.7, 1.7)。在試驗2中，NUCALA 100毫克治療組的ACQ-5療效反應率為57%，安慰劑組則為45%，OR為1.8 (95% CI: 1.2, 2.8)。在試驗2中，NUCALA治療組的SGRQ療效反應率(定義為分數降低4 (含)以上)為71%，安慰劑組則為55%，OR為2.1 (95% CI: 1.3, 3.2)。

口服皮質類固醇用量減少

試驗3係評估NUCALA 100毫克在降低維持性口服皮質類固醇用量的效果。主要評估指標為維持有效控制氣喘條件下，第20至24週的口服皮質類固醇劑量和基礎劑量相比降低的百分比。病人依其口服皮質類固醇用量在試驗期間的變化量，治療效果區分為以下幾個等級：減少90%至100%、減少75%至<90%、減少50%至<75%、減少>0%至<50%、以及無任何改善(亦即劑量沒有改變或增加、氣喘未能有效控制、或是停止治療)。試驗結果顯示，在維持氣喘有效控制條件下，和安慰劑相比較，接受NUCALA 100毫克治療之病人的每日維持性口服皮質類固醇有較多的降低劑量。在NUCALA 100毫克組中有16位(23%)病人的口服皮質類固醇劑量降低程度達到90%至100%，安慰劑組則有7位(11%)。在NUCALA 100毫克組中有25位(36%)病人被歸類為口服皮質類固醇劑量無任何改善，安慰劑組則有37位(56%)。此外，NUCALA 100毫克治療組有54%之病人的每日prednisone劑量降低程度達到至少50%，安慰劑治療組則有33% (差異的病人95% CI: 4%, 37%)。在試驗3中也針對篩選期及基礎期血中嗜伊紅性白血球計數平均值 < 150 cells/mcL的29位次群體進行探索性分析，發現有5位(29%) NUCALA 100毫克治療組病人及0位(0%)安慰劑組病人的劑量降低程度達到90%至100%。有4位(24%) NUCALA 100毫克治療組病人及8位(67%)安慰劑組病人被歸類為口服皮質類固醇劑量無任何改善。在試驗3中也曾進行ACQ與SGRQ的評估，其結果和試驗2大致相同。

肺功能

三項試驗都曾評估平均1秒用力呼氣量(FEV₁)自基礎值的變化，結果如表五所示。和安慰劑相比較，NUCALA 100毫克自基礎值平均FEV₁的改變值，未能提供一致性的改善。

表五. 嚴重氣喘試驗中FEV₁自基礎值的改變值(毫升)

試驗	FEV ₁ 自基礎值平均改變值與安慰劑的差異，毫升(95% CI)		
	第12週	第24週	第32/52週
1 ^a	10 (-87, 108)	5 (-98, 108)	61 (-39, 161) ^b
2 ^c	52 (-30, 134)	76 (-6, 159)	98 (11, 184) ^d
3 ^c	56 (-91, 203)	114 (-42, 271)	NA

^a 劑量 = 75毫克IV

^b 第52週的FEV₁

^c 劑量 = 100毫克SC

^d 第32週的FEV₁

也曾在一項為期12週的安慰劑對照試驗中評估mepolizumab對肺功能的影響，這項試驗係收納

使用中等劑量之吸入性皮質類固醇治療，且具有症狀及肺功能受損現象的氣喘病人。受試者收納與否並非取決於惡化記錄或預設的嗜伊紅性白血球計數。試驗結果顯示，治療12週相較於基礎值之FEV₁改變值，mepolizumab治療組在數值上低於安慰劑組。

12.2 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

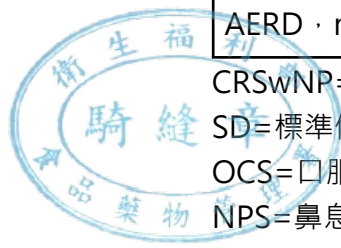
在一項隨機、雙盲、安慰劑對照性、多中心、52週試驗(NCT03085797)中，共有407位CRSwNP成人病人接受評估。病人分別接受每4週一次皮下注射NUCALA 100毫克或安慰劑的治療，同時繼續使用鼻腔內皮質類固醇治療。病人在篩檢前必須已接受背景鼻腔內皮質類固醇治療≥8週。病人都患有復發性與症狀性CRSwNP，並且在過去10年內曾進行至少1次移除鼻息肉的手術。病人的鼻塞症狀必須符合視覺類比量表(VAS)評分>5 (最高分數為10)。病人也必須符合內視鏡兩側鼻息肉評分(NPS) ≥5 (最高分數為8)且單側鼻腔NPS ≥2。病人每天通報鼻塞VAS評分，方法是在一條有0 (無)到100 (你能想像的最糟狀況)標記的連續線上做一個記號。將這條線的長度轉換成0至10分量表，藉以進行評分。在NPS方面乃是以總分為0至8分的分類量表來為每側鼻子的息肉評分(0=無任何息肉；1=出現於中鼻道但未達到中鼻甲下緣下方的小息肉；2=達到中鼻甲下緣下方的息肉；3=達到下鼻甲下緣的大息肉或出現於中鼻甲中間的息肉；4=導致下鼻道幾乎完全充血/阻塞的大息肉)。在基礎期和治療期間皆未進行鼻竇CT掃描來評估鼻竇陰影。

共同主要評估指標為第52週由獨立盲性評估人員進行評估的內視鏡NPS總分(0至8分量表)相較於基礎期的變化，以及第49至52週期間的鼻塞VAS分數(0至10分量表)相較於基礎期的變化。主要的次要評估指標為在這項試驗期間，直到第52週之前，首次進行鼻部手術(鼻息肉切除術)的時間。其他次要評估指標為第49至52週期間的嗅覺喪失VAS評分相較於基礎期的變化、以及直到第52週之前的因鼻息肉而須使用全身性類固醇治療的病人比例。由病人每天收集所有的VAS評分，並在0至10分量表上通報(0=無，10=你能想像的最糟狀況)。

這項試驗中之病人的基礎期特徵如表六所示。

表六. CRSwNP試驗的基礎期特徵

	N=407
平均年齡，歲	49
女性人數(%)	143 (35)
白人人數(%)	379 (93)
CRSwNP罹病時間，年，平均值(SD)	11.4 (8.39)
在過去10年間接受≥1次手術的病人數(%)	407 (100)
在過去10年間接受≥3次手術的病人數(%)	124 (30)
在過去12個月期間曾使用OCS (≥1個療程)，n (%)	197 (48)
內視鏡NPS總分 ^{a,b} ，平均值(SD)，最高分數=8	5.5 (1.29)
鼻塞VAS評分 ^a ，平均值(SD)，最高分數=10	9.0 (0.83)
基礎期幾何平均嗜伊紅性白血球計數，cells/mcL (95% CI)	390 (360, 420)
氣喘，n (%)	289 (71)



AERD · n (%)	108 (27)
--------------	----------

CRSwNP=慢性鼻竇炎合併鼻息肉

SD=標準偏差

OCS=口服皮質類固醇

NPS=鼻息肉評分

VAS=視覺類比量表

AERD=阿斯匹靈加重性呼吸道疾病

^a 評分越高表示疾病嚴重程度越高

^b 由獨立盲性評估人員進行評估

內視鏡鼻息肉評分與鼻塞視覺類比量表評分

在52週治療期結束時，接受NUCALA 100毫克治療的病人，第52週時在兩側NPS方面以及第49至52週在鼻塞VAS評分方面有具統計意義的改善(降低) (表七)。

表七. CRSwNP試驗的評估指標分析

評分 ^a (範圍)	安慰劑 n = 201		NUCALA 100毫克 n = 206		和安慰劑相比較 的平均差異 (95% CI)
	基礎期 平均值 (SD)	平均 變化 ^b (SE)	基礎期 平均值 (SD)	平均 變化 ^b (SE)	
NPS (0-8)	5.6 (1.41)	0.06 (0.14)	5.4 (1.17)	-0.87 (0.14)	-0.93 (-1.31, -0.55)
鼻塞 (0-10)	9.02 (0.83)	-2.54 (0.25)	8.92 (0.83)	-4.40 (0.25)	-1.86 (-2.53, -1.19)

CRSwNP=慢性鼻竇炎合併鼻息肉，SD=標準偏差，SE=標準誤差，CI=信賴區間，NPS=第52週的鼻息肉評分。

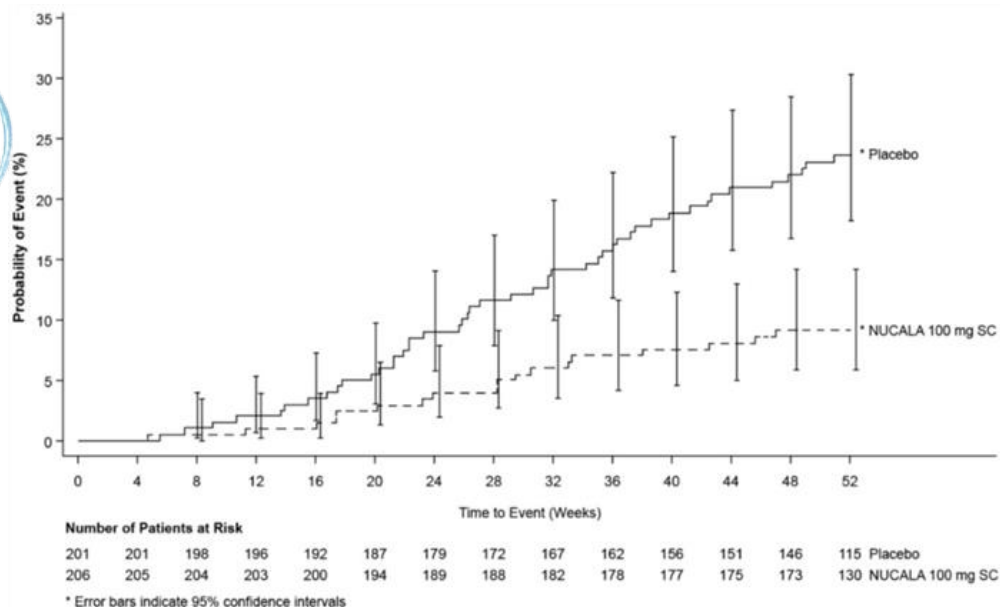
^a 接受鼻部手術的病人在鼻部手術後這段期間都給予最差可能評分。依據各治療組可取得的治療外數據來插補缺失的數據。依每次回診逐步進行插補，並以先前回診的數據為條件，且使用分析模型中所使用的相同共變數。

^b 採用混合模型重複測量法進行分析所獲得的最小平方平均值，並以治療組、地理區域、基礎期評分、對數(e)基礎期血中嗜伊紅性白血球計數、回診、回診×基礎期和回診×治療的交互作用項做為共變數。

鼻息肉切除術

主要的次要評估指標為在這項試驗期間，直到第52週之前，首次進行鼻部手術(鼻息肉切除術)的時間。在接受NUCALA 100毫克治療的病人中，手術的風險明顯較安慰劑組降低(by 57%) (風險比：0.43，95% CI：0.25，0.76) (圖二)。到第52週，有18位(9%)接受NUCALA 100毫克治療的病人確認接受手術，安慰劑組則有46位(23%)。

圖二. 在CRSwNP試驗中，自開始治療至首次鼻部手術之時間的Kaplan-Meier圖



CRSwNP=慢性鼻竇炎合併鼻息肉

SC=皮下注射

其他鼻竇炎症狀評分

在52週治療期結束時，和安慰劑組的病人相比較，接受NUCALA 100毫克治療的病人在第49至52週這4週期間的整體症狀、綜合症狀與嗅覺喪失VAS評分方面都有具統計意義的改善(參見表八)。

表八. 於第49-52週進行評估的其他視覺類比量表症狀評分

VAS評分 ^a (範圍)	安慰劑 n=201		NUCALA 100 mg n=206		和安慰劑 相比較 的平均差異 (95% CI)
	基礎期 平均值 (SD)	平均 變化 ^b (SE)	基礎期 平均值 (SD)	平均 變化 ^b (SE)	
嗅覺喪失 (0-10)	9.68 (0.60)	-1.46 (0.24)	9.63 (0.83)	-2.92 (0.24)	-1.46 (-2.11, -0.81)
鼻液 ^c (0-10)	8.78 (1.25)	-2.49 (0.26)	8.78 (1.07)	-4.38 (0.25)	-1.89 (-2.58, -1.20)
喉嚨黏液 ^c (0-10)	8.58 (1.63)	-2.37 (0.26)	8.51 (1.61)	-4.07 (0.26)	-1.70 (-2.41, -0.99)
臉部疼痛 ^c (0-10)	7.77 (2.72)	-2.04 (0.28)	7.76 (2.51)	-3.73 (0.27)	-1.69 (-2.43, -0.95)

VAS=視覺類比量表；SD=標準偏差；SE=標準誤差；CI=信賴區間。

^a 接受鼻部手術的病人在鼻部手術後這段期間都給予最差可能評分。依據各治療組可取得的治療外數據來插補缺失的數據。依每次回診逐步進行插補，並以先前回診的數據為條件，且使用分析模型中所使用的相同共變數。

^b 採用混合模型重複測量法進行分析所獲得的最小平方平均值，並以治療組、地理區域、基礎期評分、對數(e)基礎期血中嗜伊紅性白血球計數、回診、回診×基礎期和回診×治療的交互作用

項做為共變數。

C 此評估指標並非分析計劃中預設用以調整多重性的評估指標。

皮質類固醇用量減少

和安慰劑相比較，使用NUCALA 100毫克治療可明顯降低因鼻息肉而使用全身性類固醇的需求，一直到第52週(勝算比：0.58，95% CI：0.36，0.92)。在整個52週治療期間，接受NUCALA 100毫克治療的病人有52位(25%)須接受≥1個療程之全身性類固醇的治療，安慰劑組則有74位(37%)。

併有氣喘之病人的結果

在289位(71%)併有氣喘的病人中，預設分析顯示，接受NUCALA 100毫克治療的病人在共同主要評估指標方面相較於安慰劑的改善效果和在全體族群中所見的結果相符合。此外，根據針對這些病人所進行的事後分析，在以氣喘控制問卷(ACQ-5)進行評估的氣喘控制效果方面，接受NUCALA 100毫克治療者的第52週相較於基礎期的療效反應幅度較接受安慰劑治療者大(有57%的NUCALA組病人達到療效反應者閾值降低幅度≥0.5的效果，在安慰劑組中則有35%，勝算比為2.42 (95% CI 1.43, 4.11)。

12.3 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎

共有136位EGPA成人病人在一項為期52週的隨機分組、安慰劑對照性多中心試驗中接受評估，病人在繼續接受穩定口服皮質類固醇治療的情況下，每4週接受一次皮下注射的NUCALA 300毫克或安慰劑治療。在試驗醫師的審慎評估下，口服皮質類固醇在治療期間的第4週開始遞減劑量。共同主要評估指標為52週治療期間的總累進緩解時間[定義為伯明翰血管炎活動指數(BVAS) = 0 (無活動性血管炎)加prednisolone或prednisone劑量低於或等於4毫克/日]，以及治療期間的第36週與第48週皆為緩解狀態的病人比例。BVAS由臨床醫師完成，是一種用來評估已排除其他原因而需進行治療之具臨床活動性之血管炎的工具。

試驗中病人的人口學及基礎特徵如表九所示。

表九. EGPA試驗的人口學及基礎特徵

	N = 136
平均年齡(歲)	48.5
女性人數(%)	80 (59)
白人人數(%)	125 (92)
EGPA罹病平均年數(SD)	5.5 (4.63)
過去2年>1次確診復發之人數(%)	100 (74)
疾病控制不良(Refractory disease)之人數 (%)	74 (54)
EGPA症狀復發之人數(%)	68 (50)
引導治療失敗之人數(%)	6 (4)
口服皮質類固醇 ^a 基礎每日劑量(毫克)中位數(範圍)	12 (7.5-50)
接受免疫抑制治療 ^b 之人數(%)	72 (53)

EGPA = 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎，SD = 標準差。

^a 相當於prednisone或prednisolone之劑量。

^b 例如azathioprine、methotrexate、mycophenolic acid。

緩解狀態

與安慰劑組相比，接受NUCALA 300毫克治療之病人總累進緩解時間較長且達統計意義，治療期間的第36週與第48週皆為緩解狀態的病人比例也明顯較高(表十)。緩解狀態的分項結果亦詳見表十。此外，與安慰劑組相比，有明顯較多接受NUCALA 300毫克治療之病人在前24週內即達到緩解狀態，且在52週試驗治療期間都能維持緩解(NUCALA 300毫克組有19%，相比安慰劑組有1%；OR 19.7；95% CI: 2.3, 167.9)。

表十. EGPA試驗之緩解狀態總項與分項結果

	緩解狀態 (OCS ≤4 毫克/日 + BV AS = 0)		OCS ≤4毫克/日		BVAS = 0	
	安慰 劑 n = 6 8	NUCALA 300 毫克 n = 68	安慰 劑 n = 6 8	NUCALA 30 0毫克 n = 68	安慰 劑 n = 6 8	NUCALA 30 0毫克 n = 68
52週治療期間之總累進緩解時間，人數(%)						
0	55 (81)	32 (47)	46 (68)	27 (40)	6 (9)	3 (4)
>0 to <12週	8 (12)	8 (12)	12 (18)	5 (7)	15 (22)	13 (19)
12 to <24週	3 (4)	9 (13)	6 (9)	12 (18)	11 (16)	5 (7)
24 to <36週	0	10 (15)	2 (3)	10 (15)	17 (25)	2 (3)
≥36週	2 (3)	9 (13)	2 (3)	14 (21)	19 (28)	45 (66)
勝算比 (mepolizuma b/安慰劑) ^a (95% CI)		5.9 (2.7, 13.0)		5.1 (2.5, 10.4)		3.7 (1.8, 7.6)
第36週與第48週皆為緩解狀態的病人比例						
病人數(%)	2 (3)	22 (32)	7 (10)	28 (41)	23 (34)	34 (50)
勝算比 (mepolizuma b/安慰劑) ^a (95% CI)		16.7 (3.6, 77.6)		6.6 (2.6, 17.1)		1.9 (0.9, 4.2)

EGPA = 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎，OCS = 口服皮質類固醇，BVAS = 伯明翰血管炎活動指數。

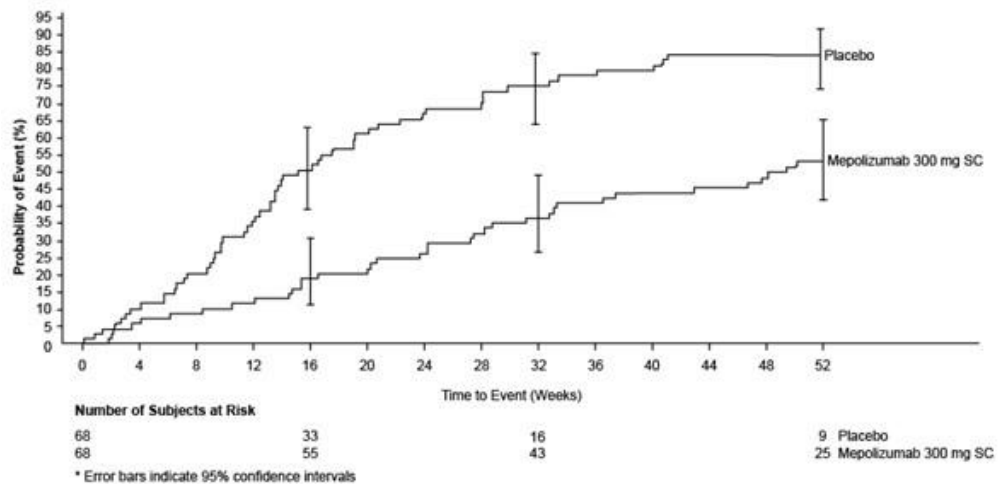
^a 勝算比 > 1 代表mepolizumab效果較佳。

並且，緩解狀態之定義改為BVAS = 0加prednisolone/prednisone ≤ 7.5 毫克/日時，NUCALA 300毫克組對這些評估指標的效果亦明顯優於安慰劑組。

復發

與安慰劑組相比，接受300毫克NUCALA治療之病人自開始治療至首次復發的時間(定義為血管炎、氣喘或鼻竇症狀相關的加重情形，而需要增加皮質類固醇的劑量或免疫抑制治療或住院)較長且達統計意義，風險比為0.32 (95% CI: 0.21, 0.5)(圖三)。此外，與安慰劑組相比，接受300毫克NUCALA治療之病人的復發率較低(復發率比值0.50；95% CI: 0.36, 0.70)。復發種類(血管炎、氣喘或鼻竇症狀)的發生率及數量，mepolizumab組在數值上低於安慰劑組。

圖三. EGPA試驗中，自開始治療至首次復發之Kaplan-Meier累計發生率曲線



EGPA=嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎，SC=皮下注射

皮質類固醇之用量減少

在第48週至第52週期間，接受300毫克NUCALA治療之病人的口服皮質類固醇平均每日劑量明顯低於接受安慰劑治療之病人(表十一)。

表十一. EGPA試驗中在第48週至第52週期間的口服皮質類固醇平均每日劑量

	病人數(%)	
	安慰劑 n = 68	NUCALA 300毫克 n = 68
0	2 (3)	12 (18)
>0 到 ≤ 4.0 毫克	3 (4)	18 (26)
>4.0 到 ≤ 7.5 毫克	18 (26)	10 (15)
>7.5毫克	45 (66)	28 (41)
比較：mepolizumab/安慰劑 ^a		0.20
勝算比 ^b		0.09, 0.41
95% CI		

EGPA=嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎

^a 分析使用等比勝算模型，共變量為治療組別、基礎口服類固醇每日劑量、基礎伯明翰血管炎活動指數和地區。

^b 勝算比 < 1 代表mepolizumab效果較佳。

氣喘控制問卷-6 (ACQ-6)

ACQ-6為由病人填寫的問卷，包含6個項目，用於測量氣喘控制的適當性與氣喘控制的變化。在第48週至第52週期間的治療中ACQ-6療效反應率(定義為分數比基礎值降低0.5以上)·NUCALA 300毫克組為22%，而安慰劑組為16%(NUCALA 300毫克組相較於安慰劑組：OR 1.56, 95% CI: 0.63, 3.88)。

12.4 嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)

試驗200622是一項針對108位≥12歲之HES病人進行評估的隨機、雙盲、安慰劑對照性、32週試驗。病人分別接受每4週一次皮下注射300毫克mepolizumab或安慰劑的治療，同時也繼續其HES治療。在試驗200622中，HES治療包括但不限於口服皮質類固醇(OCS)、免疫抑制療法、細胞毒性療法或其他與HES相關的症狀療法(如omeprazole)。

進入這項試驗的病人都曾在過去12個月內發生至少兩次HES爆發，且篩檢期間的血中嗜伊紅性白血球計數≥1000 cells/ μ L。FIP1L1-PDGFR α 激酶陽性的病人都被排除於這項試驗之外。

試驗200622的主要評估指標為在32週治療期間發生HES爆發的病人比例。HES爆發的定義為HES的臨床徵兆與症狀惡化，導致必須增加OCS用量或增加/添加細胞毒性或免疫抑制性HES治療，或因血中嗜伊紅性白血球增加而接受盲性活性OCS治療(≥2次)。

主要分析比較了mepolizumab治療組與安慰劑治療組中發生HES爆發或退出試驗的病人。在32週治療期間，使用300毫克mepolizumab治療時，發生HES爆發或退出試驗的病人較安慰劑組少了50%；分別為28%和56% (OR : 0.28 · 95% CI : 0.12 · 0.64) (參見表十二)。

次要評估指標為首次發生HES爆發的時間、在第20週至第32週期間發生HES爆發的病人比例、HES爆發的發生率，以及疲倦嚴重度相較於基礎期的變化。所有的次要評估指標都具有統計意義，並可為主要評估指標提供佐證(參見圖四和表十三)。

表十二. 意圖治療族群中之主要評估指標/分析的結果(試驗200622)

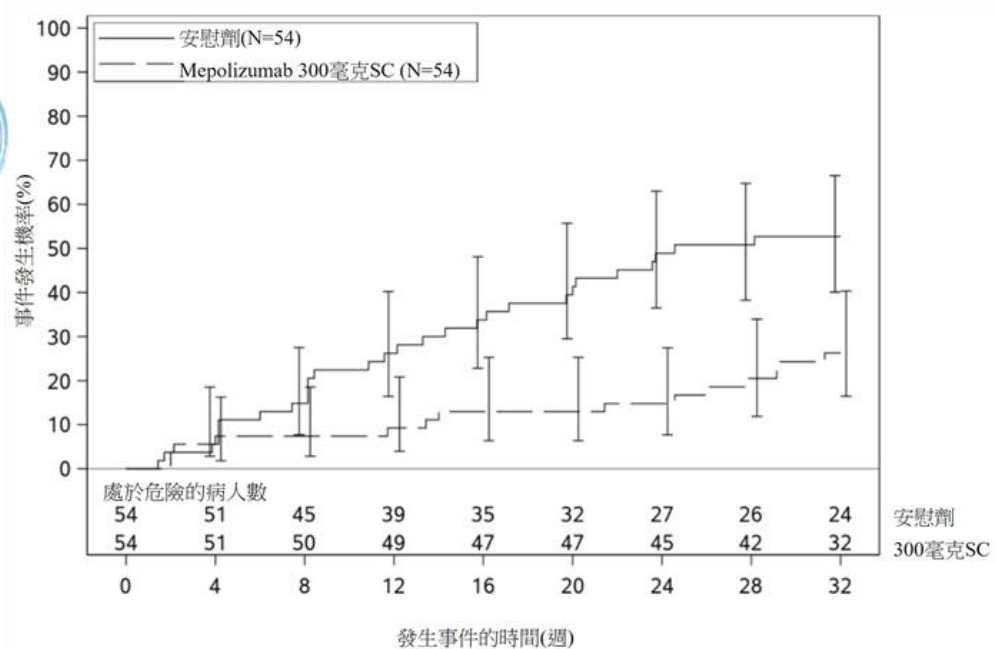
	Mepolizumab 300毫克 N=54	安慰劑 N=54
發生HES爆發的病人比例		
發生≥1次HES爆發或退出試驗的病人(%)	15 (28)	30 (56)
發生≥1次HES爆發的病人(%)	14 (26)	28 (52)
未發生HES爆發但退出試驗的病人(%)	1 (2)	2 (4)
勝算比(95% CI)	0.28 (0.12, 0.64)	
CMH p值	0.002	

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel test

首次發生爆發的時間

和安慰劑相比較，接受300毫克mepolizumab治療的病人首次發生HES爆發的時間明顯較為延後。使用mepolizumab治療的病人在治療期間發生第一次HES爆發的風險較安慰劑降低了66% (風險比：0.34；95 % CI：0.18 · 0.67；p=0.002)。

圖四. 首次發生HES爆發之時間的Kaplan Meier曲線圖



表十三. 意圖治療族群中之其他次要評估指標的結果(試驗200622)

	Mepolizumab 300毫克 N=54	安慰劑 N=54
於第20週至第32週(含)期間發生的HES爆發		
發生≥1次HES爆發或退出試驗的病人人數(%)	9 (17)	19 (35)
勝算比(95% CI)	0.33 (0.13,0.85)	
CMH p值	0.02	
HES爆發的發生率		
估計平均發生率/年	0.50	1.46
發生率比率(95% CI) ^a	0.34 (0.19, 0.63)	
Wilcoxon等級總和檢定p值	0.002	
第32週時，以簡式疲倦量表(BFI)項目3 (過去24小時期間的最嚴重疲倦程度)為評估依據之疲倦嚴重度相較於基礎期的變化 ^b		
BFI項目3的中位變化	-0.66	0.32
Wilcoxon等級總和檢定p值	0.036	

^a 發生率比率<1較有利於mepolizumab。

^b 沒有資料的病人採用所觀察到的最差數值。BFI項目3量表：0=無任何疲倦感，10= 你能想像的最糟狀況。

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel test

開放性延伸試驗(OLE)

試驗205203是試驗200622的20週開放性延伸試驗。於第4週開始，允許依據當地的照護標準調



整HES的治療，並維持使用mepolizumab 300毫克治療。這項試驗顯示，在試驗200622期間使用mepolizumab治療降低HES爆發通報數的效果，在試驗205203期間繼續接受mepolizumab治療的病人中可維持不輟，在這項試驗中，原本在200622中使用mepolizumab的病人有94% (47/50)的病人未發生任何爆發。

在這項OLE試驗的第0至4週期間須使用OCS治療的72位病人中，有28%的病人在第16至20週期間達到平均每日OCS劑量降低 $\geq 50\%$ 的效果。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

NUCALA (mepolizumab)注射劑為無菌、不含防腐劑、澄清至帶有乳白色光彩、無色至淡黃色或淡棕色的皮下注射用溶液。每支單劑預充填自動注射器可遞送內含100毫克mepolizumab的1毫升溶液。單劑預充填針筒可遞送內含100毫克mepolizumab的1毫升溶液或內含40毫克mepolizumab的0.4毫升溶液。此自動注射器與針筒都不是以天然橡膠乳膠製成。

NUCALA注射劑的包裝規格為：

- 100毫克/毫升，單劑預充填自動注射器，附有29號半英吋針頭，每盒1支裝。
- 100毫克/毫升，單劑預充填玻璃針筒，附有29號半英吋針頭及針頭保護裝置，每盒1支裝。
- 40毫克/0.4毫升，單劑預充填玻璃針筒，附有29號半英吋針頭及針頭保護裝置，每盒1支裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

調劑交付病人之前：請將預充填自動注射器與預充填針筒冷藏於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。請將本產品保存於原始包裝盒中，以避免光線照射。切勿冷凍。切勿振搖。請避免接觸高溫。

調劑交付病人之後：請將預充填自動注射器與預充填針筒冷藏於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。請將本產品保存於原始包裝盒中，以避免光線照射，直到使用時再取出。切勿冷凍。切勿振搖。請避免接觸高溫。

如有需要，未開封的包裝盒在不超過30°C (86°F)的冰箱外環境可存放最多7天。如果在冰箱外環境留置超過7天，應予以丟棄。

將NUCALA注射劑自包裝盒中取出之後，必須於8小時內施打。如果未在8小時內施打，應予以丟棄。

14 病人使用須知

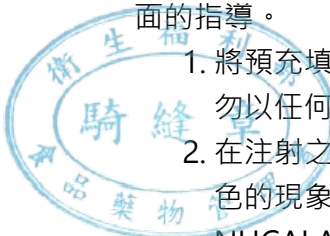
NUCALA預充填自動注射器與預充填針筒的事前準備與投藥

NUCALA注射劑應於健康照護人員的指導之下使用。

100毫克/毫升預充填自動注射器與100毫克/毫升預充填針筒僅適用於成人及12歲(含)以上的青少年。在健康照護人員確認適合之後，病人可以自我皮下注射，或是由病人的照顧者為其皮下注射NUCALA注射劑100毫克/毫升。

40毫克/0.4毫升預充填針筒僅能使用於6歲至11歲之兒童，且應由健康照護人員或病人的照顧者進行施打。在健康照護人員確認適合之後，病人的照顧者可為其皮下注射NUCALA注射劑40毫克/0.4毫升。

在依照「使用說明」使用NUCALA注射劑之前，應提供適當的皮下(SC)注射技巧及事前準備與投藥方



面的指導。

1. 將預充填自動注射器或預充填針筒自冰箱中取出，並讓其在室溫下靜置30分鐘之後再注射。切勿以任何其他方式為NUCALA加溫。
2. 在注射之前，應透過預充填自動注射器或預充填針筒的檢視窗口目視檢查是否有微粒異物或變色的現象。NUCALA注射劑應為澄清至帶有乳白色光彩、無色至淡黃色或淡棕色的溶液。如果NUCALA注射劑有變色、混濁的現象或出現微粒異物，切勿使用該產品。如果NUCALA預充填自動注射器或預充填針筒掉落在堅硬的表面上，切勿使用。
3. 應將此皮下(SC)注射劑注入大腿或腹部，但應避開肚臍周圍5公分(約2英吋)內的區域。如果是由照顧者施打此SC注射劑，則亦可注入上臂。
4. 用於治療EGPA或HES時，應確保每劑SC注射劑的施打位置都間隔至少5公分(約2英吋)。
5. 切勿注射在皮膚有觸痛、瘀傷、發紅或變硬等現象的區域。
6. 如果漏打一劑，應儘快施打一劑。之後，病人可恢復於平常施打藥物的日子施打藥物。如果已經到了施打下一劑的時間，則按照計劃施打藥物。

15 其他

病人諮詢須知

過敏反應

應告知病人，曾有在投予NUCALA之後發生過敏反應(如全身性過敏反應、血管性水腫、支氣管痙攣、低血壓、蕁麻疹、皮疹)的報告。應囑咐病人，如果發生這類反應，應和他們的醫師連絡。

非供急性症狀或氣喘惡化使用

應告知病人，NUCALA並不能治療急性氣喘症狀或急性惡化。應囑咐病人，在開始使用NUCALA治療之後，如果他們的氣喘症狀仍未獲得控制或出現惡化的現象，應尋求醫療建議。

伺機性感染：帶狀皰疹

應告知病人，在接受NUCALA治療的病人中，曾有發生帶狀皰疹感染的報告，此外，在醫療條件適合的情況下，亦應囑咐病人，應考慮接種疫苗。

降低皮質類固醇的劑量

應囑咐病人，除非在醫師的直接監督之下，否則切勿停用全身性或吸入性皮質類固醇。應告知病人，降低皮質類固醇的劑量可能會引發全身性戒斷症狀，並/或使先前被全身性皮質類固醇壓制的症狀顯露出來。

[使用說明]

NUCALA (mepolizumab) 皮下注射劑- 預充填自動注射器- 100 毫克/毫升

重要須知

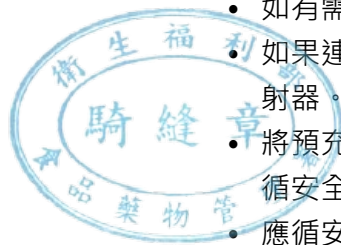
NUCALA是一種透過單劑預充填自動注射器注入皮膚下層(皮下)的處方藥。在嘗試自我注射之前，您與您的照顧者應先接受如何準備和進行注射方面的指導。

以下的說明將會提供您正確使用附有黃色針頭護罩之預充填自動注射器所需要的資訊。

在您開始注射之前，請務必詳細閱讀並瞭解這些說明，然後謹慎依照說明操作，如此可以幫助您順利完成每一個步驟。

貯存須知

- 請貯存於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。
- 請保存於原始包裝盒中，直到使用時再取出，以避免光線照射。
- 切勿冷凍。切勿振搖。請遠離高溫。



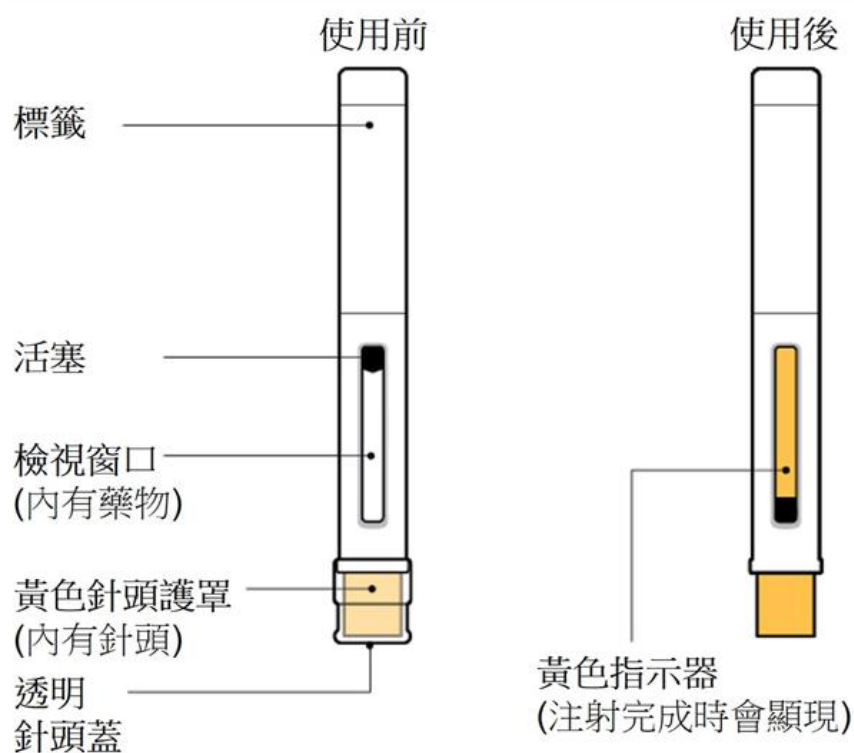
- 如有需要，未開封的包裝盒在不超過30°C (86°F)的冰箱外環境可存放最多7天。
- 如果連同未開封的包裝盒在冰箱外環境留置超過7天，應循安全模式丟棄這支預充填自動注射器。
- 將預充填自動注射器自包裝盒中取出之後，必須於8小時內使用。如果未在8小時內使用，應循安全模式將其丟棄。
- 應循安全模式丟棄過期或不再需要的藥品。

請將NUCALA及所有藥品存放於兒童無法取得的地方。

警語

- 每支預充填自動注射器切勿使用超過一次。在您注射過後，請將自動注射器棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器。
- 切勿與他人共用預充填自動注射器。您可能會因而使他人發生嚴重感染，您也可能會因他人而發生嚴重感染。
- 如果預充填自動注射器掉落或有受損的現象，切勿使用。

認識您的預充填自動注射器



包裝盒中所提供的物品

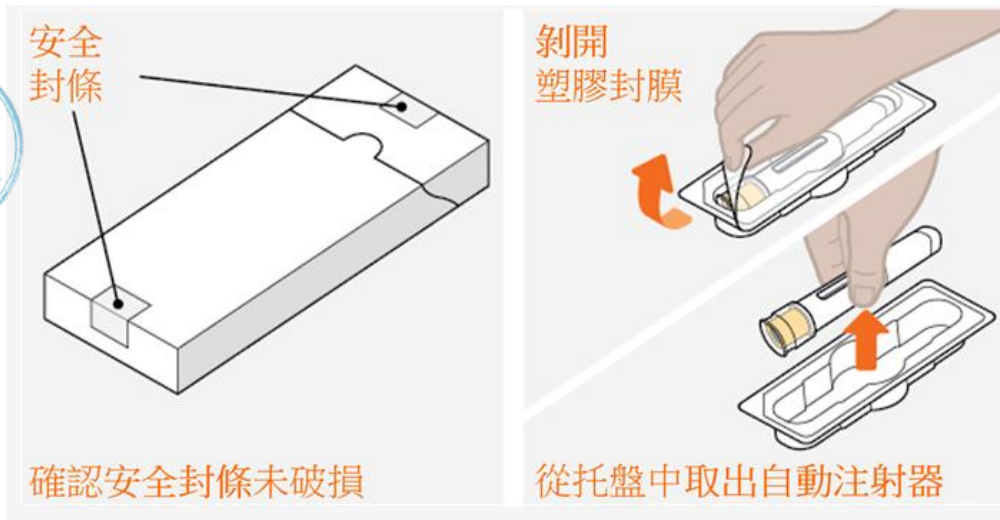
1支預充填自動注射器

包裝盒中未提供的物品

- 酒精棉片
- 棉球或紗布
- 黏性繃帶
- 尖銳廢棄物容器 (關於適當處理的說明，請參見本使用說明末尾的步驟8「丟棄您使用過的自動注射器」。)

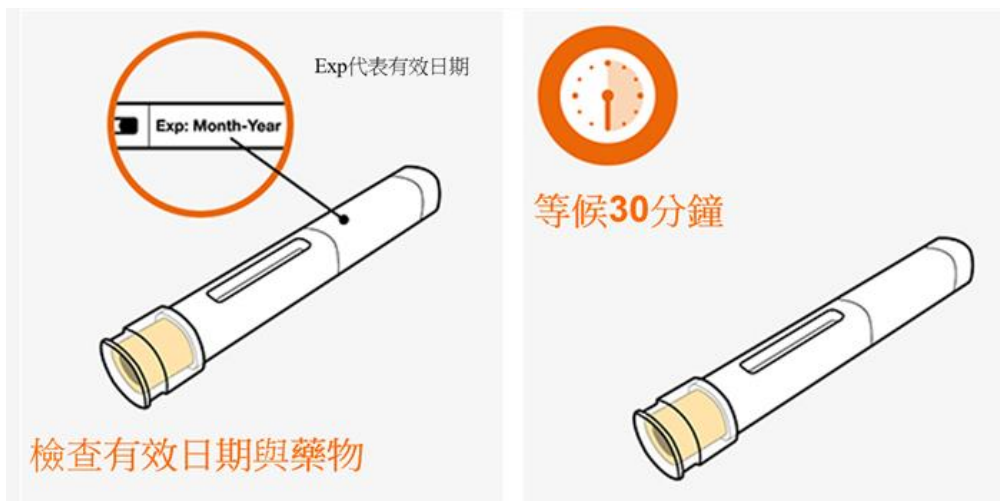
準備

1. 取出預充填自動注射器

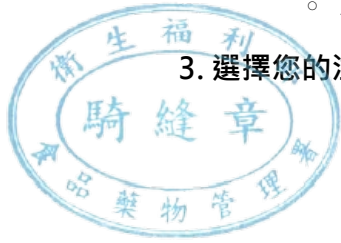


- 將包裝盒自冰箱中取出，並確認安全封條未破損。
- 從包裝盒中取出托盤。
- 從托盤的角落剝開透明塑膠封膜。
- 握住預充填自動注射器的中間(靠近檢視窗口處)，小心地從托盤中取出預充填自動注射器。
- 在室溫下將預充填自動注射器放置於乾淨平坦的表面上，應避開直射的陽光，並避免讓兒童取得。
 - 如果包裝盒上的安全封條破損，**切勿**使用這支預充填自動注射器。請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。
 - **切勿**在此步驟就移除透明針頭蓋。

2. 使用前先檢查並等候30分鐘



- 確認尚未超過預充填自動注射器之標籤上的有效日期。
- 查看檢視窗口中的藥物。其顏色應為澄清至淡黃色或淡棕色，並且沒有混濁現象或微粒異物。
- 如果看到1個或多個氣泡，這是正常現象。
- 使用前應等候30分鐘(但不可超過8小時)。
 - 如果已經超過有效日期，**切勿**使用。
 - **切勿**利用微波爐、熱水或直射的陽光來為您的預充填自動注射器加溫。
 - 如果藥物有混濁或變色的現象，或含有微粒異物，**切勿**使用。



。如果自包裝盒中取出後已放置超過8小時，**切勿**使用這支預充填自動注射器。

3. 選擇您的注射部位



- 您可以注射在您的大腿或腹部。
- 如果您是做為照顧者或健康照護人員為他人注射，您也可以注入他們的上臂。
- 如果您需要超過1次以上的注射才能達到完整的劑量，則每個注射位置之間都應保留至少5公分(約2英吋)的距離。
 - **切勿**注射在皮膚有瘀傷、觸痛、發紅或變硬等現象的區域。
 - **切勿**注射在肚臍周圍5公分(約2英吋)內的區域。

4. 清潔您的注射部位



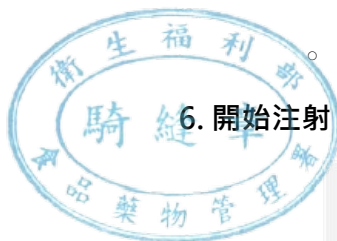
- 用肥皂和水清洗您的雙手。
- 清潔您的注射部位時，請用酒精棉片擦拭您的皮膚，然後讓皮膚自然風乾。
 - 在完成注射之前，**切勿**再觸碰您清潔過的注射部位。

注射

5. 移除透明針頭蓋



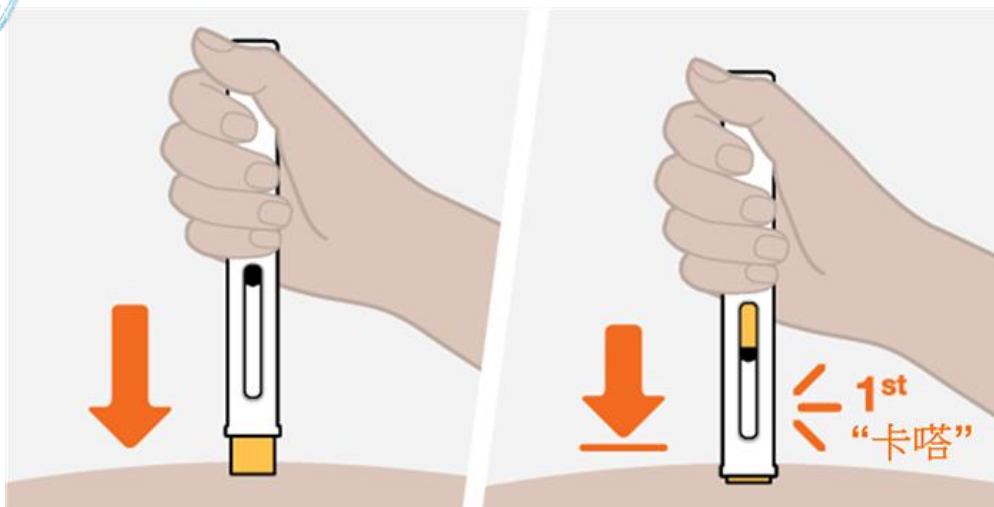
- 以直接從黃色針頭護罩上拉開的方式移除預充填自動注射器上的透明針頭蓋(如圖)。移除透明針頭蓋可能要用點力氣。
- 您可能會在針頭末端看到一滴藥物。這是正常現象。
- 移除透明針頭蓋之後，請務必在5分鐘內注射。
 - **切勿**用您的手指按壓黃色針頭護罩。這樣可能會過早啟動預充填自動注射器，以及造



成針頭扎傷。

。切勿將透明針頭蓋套回到預充填自動注射器上。這樣可能會意外啟動注射程序。

6. 開始注射



- 握住預充填自動注射器，讓檢視窗口面向您這邊。
- 如圖所示，將預充填自動注射器直立放在您的注射部位上，讓黃色針頭護罩平貼您的皮膚表面。
- 要開始注射時，請將自動注射器向下壓到底，並讓自動注射器持續向下抵住您的皮膚。這樣會使黃色針頭護罩向上滑入自動注射器。
- 您應該會聽到第一聲「卡嗒」，這表示注射已經開始。
- 在注射藥物的同時，黃色指示器會向下移動通過檢視窗口。
 - 切勿在此步驟就將自動注射器提起來，因為這樣可能會導致注射不完全。
 - 如果黃色針頭護罩未向上滑入自動注射器，切勿繼續使用這支自動注射器。請將其棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器。
 - 切勿嘗試以上下顛倒的方式(黃色針頭護罩向上對著您的拇指)使用自動注射器。

7. 完成注射



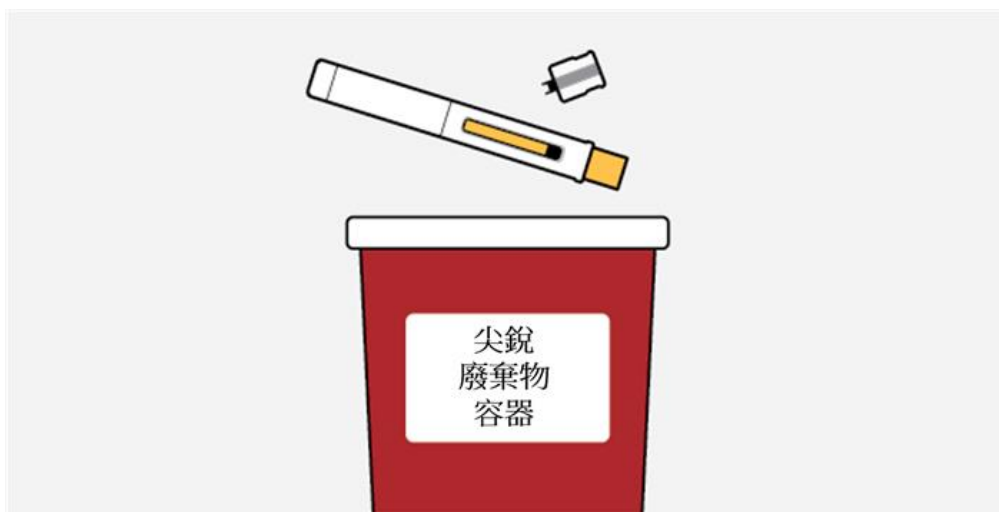
- 您的注射可能最多15秒便會完成。
- 繼續向下按住自動注射器，直到您聽到第二聲「卡嗒」，活塞已停止移動，且檢視窗口已被

黃色指示器填滿。

- 在您聽到第二聲「卡嗒」之後，請繼續按住並數到5，然後再將自動注射器從您的皮膚上提起來。
- 如果您沒有聽到第二聲「卡嗒」：
 - 確認檢視窗口已被黃色指示器填滿，或
 - 向下按住自動注射器15秒，以確保注射完成。
- 注射位置可能會出現一小滴血。這是正常現象。請用棉球或紗布按壓這個區域，如果需要，您也可以貼一塊黏性繃帶。
 - 在您聽到第二聲「卡嗒」，檢視窗口已被黃色指示器填滿，且您已數到5之前，切勿將自動注射器提起來。
 - 切勿揉擦您的注射部位。
 - 切勿將透明針頭蓋套回到自動注射器上。

處理廢棄物

8. 丟棄您使用過的自動注射器



使用之後，請立即將您用過的自動注射器與透明針頭蓋棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器。如果您沒有衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器，也可以使用符合下列條件的家用容器：

- 以厚實塑膠製成；
- 可用密合且抗針刺的蓋子關閉，使尖銳物品不會露出來；
- 使用時可保持直立且不易傾倒；
- 可防滲漏；
- 並應妥善貼上標籤，警告容器內裝有危險廢棄物。

當您的尖銳廢棄物容器即將裝滿時，您必須遵照您的社區規定，採取正確的處理方式。您當地的法規可能訂有關於如何丟棄使用過之自動注射器方面的法令。

- 切勿將您用過的尖銳廢棄物容器隨您的家庭垃圾丟棄，除非你的社區規定允許這麼做。
- 切勿將您使用過的尖銳廢棄物容器回收再利用。

請將您的尖銳廢棄物容器存放於兒童無法取得的地方。

常見的問題

1. 如果藥物有混濁的現象、有效日期已經超過、或預充填自動注射器有受損的現象，該怎麼辦？
請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。
2. 我可以改變(輪換)預充填自動注射器的注射部位嗎？

只要您還沒有開始向下按壓，您都可以改變(輪換)注射部位(大腿、腹部或上臂)或移動自動注射器。當您壓下黃色針頭護罩時，注射就會立即開始。

3. 為什麼我必須在移除透明針頭蓋後的5分鐘內注射？

這樣可以防止針頭中的藥物乾掉。這會影響你接受到的藥量。

4. 如果我在第二聲「卡嗒」之前、活塞停止移動之前、或檢視窗口被黃色指示器填滿之前就移開自動注射器，會怎麼樣？

如果發生這種狀況，您可能會沒有接受到完整的劑量。請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。

5. 如果我需要注射相關的協助，我應該和誰聯繫？

如果您有任何更多的問題，您的健康照護人員都可以為您提供協助。

NUCALA (mepolizumab) 皮下注射劑預充填針筒- 100 毫克/毫升

重要須知

NUCALA是一種透過單劑預充填針筒注入皮膚下層(皮下)的處方藥。在嘗試自我注射之前，您與您的照顧者應先接受如何準備和進行注射方面的指導。

以下的說明將會提供您正確使用附有自動針頭保護裝置之預充填針筒所需要的資訊。

在您開始注射之前，請務必詳細閱讀並瞭解這些說明，然後謹慎依照說明操作，如此可以幫助您順利完成每一個步驟。

貯存須知

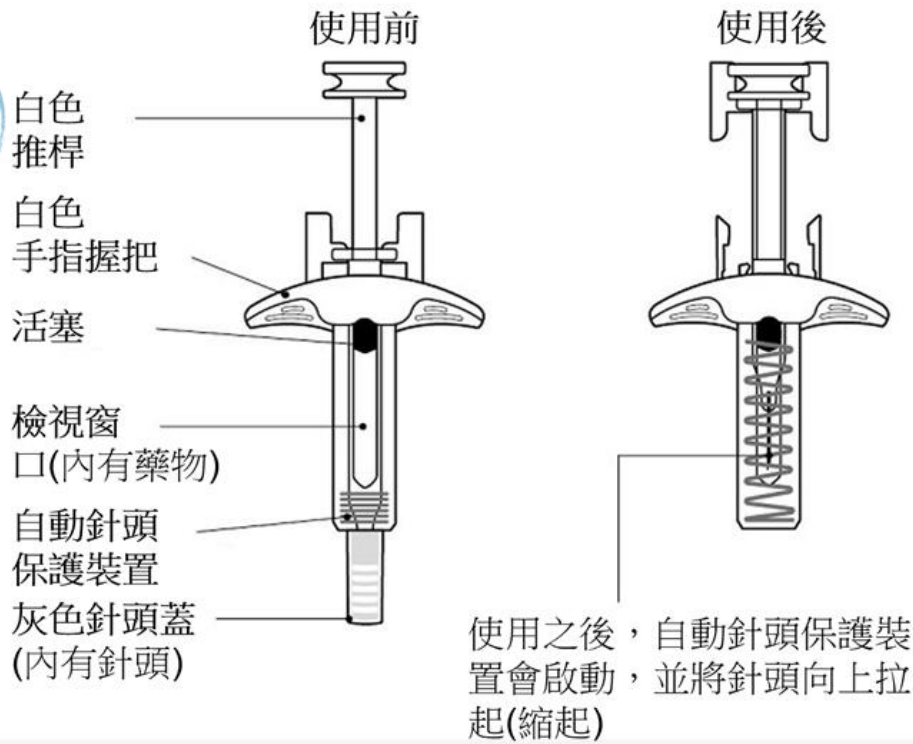
- 請貯存於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。
- 請保存於原始包裝盒中，直到使用時再取出，以避免光線照射。
- 切勿冷凍。切勿振搖。請遠離高溫。
- 如有需要，未開封的包裝盒在不超過30°C (86°F)的冰箱外環境可存放最多7天。
- 如果連同未開封的包裝盒在冰箱外環境留置超過7天，應循安全模式丟棄這支預充填針筒。
- 將預充填針筒自包裝盒中取出之後，必須於8小時內使用。如果未在8小時內使用，應循安全模式將其丟棄。
- 應循安全模式丟棄過期或不再需要的藥品。

請將NUCALA及所有藥品存放於兒童無法取得的地方。

警語

- 每支預充填針筒切勿使用超過一次。在您注射過後，請將針筒棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器。
- 切勿與他人共用預充填針筒。您可能會因而使他人發生嚴重感染，您也可能會因他人而發生嚴重感染。
- 如果預充填針筒掉落或有受損的現象，切勿使用。

認識您的預充填針筒



包裝盒中所提供的物品

1支預充填針筒

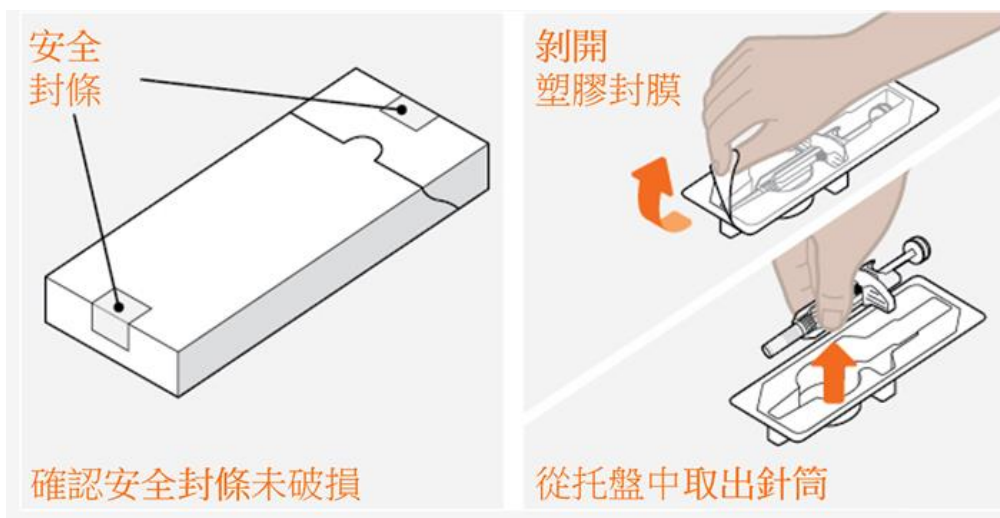
包裝盒中未提供的物品

- 酒精棉片
- 棉球或紗布
- 黏性繃帶
- 尖銳廢棄物容器

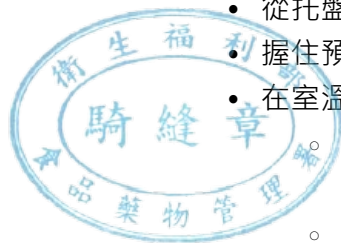
(關於適當處理的說明，請參見本使用說明末尾的步驟8「丟棄您使用過的針筒」。)

準備

1. 取出預充填針筒



- 將包裝盒自冰箱中取出，並確認安全封條未破損。
- 從包裝盒中取出托盤。



- 從托盤的角落剝開透明塑膠封膜。
- 握住預充填針筒的中間(靠近檢視窗口處)，小心地從托盤中取出預充填針筒。
- 在室溫下將預充填針筒放置於乾淨平坦的表面上，應避開直射的陽光，並避免讓兒童取得。
 - 如果包裝盒上的安全封條破損，**切勿**使用這支預充填針筒。請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。
 - **切勿**在此步驟就移除灰色針頭蓋。

2. 使用前先檢查並等候30分鐘



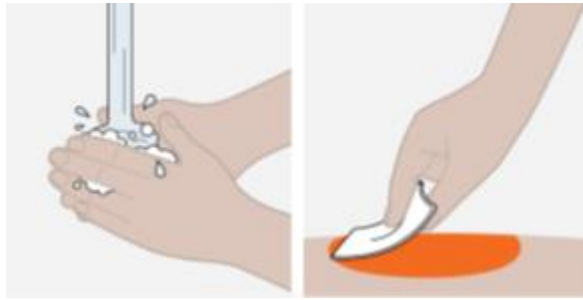
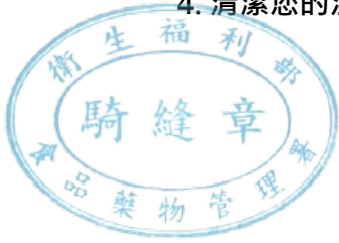
- 確認尚未超過預充填針筒之標籤上的有效日期。
- 查看檢視窗口中的藥物。其顏色應為澄清至淡黃色或淡棕色，並且沒有混濁現象或微粒異物。
- 如果看到1個或多個氣泡，這是正常現象。
- 使用前應等候30分鐘(但不可超過8小時)。
 - 如果已經超過有效日期，**切勿**使用。
 - **切勿**利用微波爐、熱水或直射的陽光來為您的預充填針筒加溫。
 - 如果藥物有混濁或變色的現象，或含有微粒異物，**切勿**使用。
 - 如果自包裝盒中取出後已放置超過8小時，**切勿**使用這支預充填針筒。

3. 選擇您的注射部位



- 您可以注射在您的大腿或腹部。
- 如果您是做為照顧者或健康照護人員為他人注射，您也可以注入他們的上臂。
- 如果您需要超過1次以上的注射才能達到完整的劑量，則每個注射位置之間都應保留至少5公分(約2英吋)的距離。
 - **切勿**注射在皮膚有瘀傷、觸痛、發紅或變硬等現象的區域。
 - **切勿**注射在肚臍周圍5公分(約2英吋)內的區域。

4. 清潔您的注射部位



- 用肥皂和水清洗您的雙手。
- 清潔您的注射部位時，請用酒精棉片擦拭您的皮膚，然後讓皮膚自然風乾。
 - 在完成注射之前，**切勿**再觸碰您清潔過的注射部位。

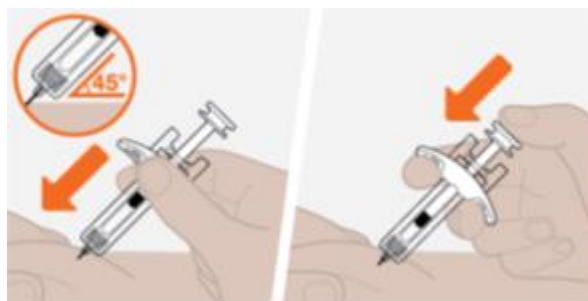
注射

5. 移除灰色針頭蓋



- 以直接從針頭上拉開的方式移除預充填針筒上的灰色針頭蓋(如圖)。移除灰色針頭蓋可能要用點力氣。
- 您可能會在針頭末端看到一滴藥物。這是正常現象。
- 移除灰色針頭蓋之後，請務必在5分鐘內注射。
 - **切勿**讓針頭碰到任何表面。
 - **切勿**觸碰針頭。
 - **切勿**在此步驟就觸碰白色推桿。這樣可能會意外將藥物推出，您也就不會接受到完整的劑量。
 - **切勿**嘗試移除預充填針筒中的任何氣泡。
 - **切勿**將灰色針頭蓋套回到預充填針筒上。這樣可能會造成針頭扎傷。

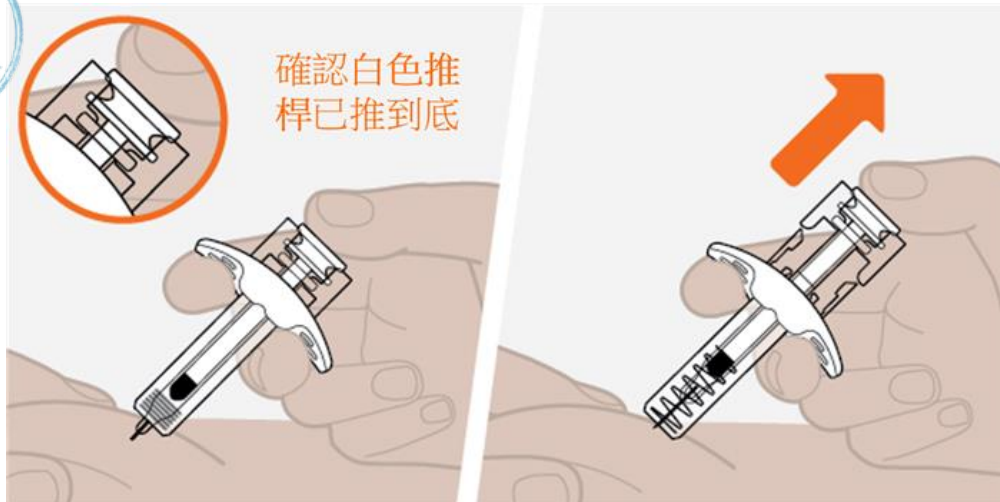
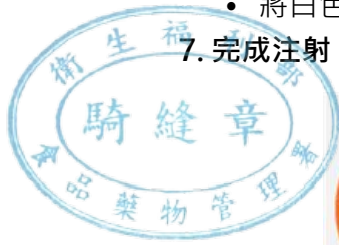
6. 開始注射



- 用您空著的手捏起注射位置周圍的皮膚。在整個注射過程都要一直捏住皮膚。
- 如圖所示，以45°角將整支針頭插入捏起的皮膚。
- 將您的拇指移到白色推桿上，並用其他手指握住白色手指握把。

- 將白色推桿慢慢向下推，藉以注入您的全部劑量。

7. 完成注射



- 確認白色推桿已推到底，活塞已觸及針筒底部，且全部藥物都已送出。
- 慢慢抬起您的拇指。這樣會讓白色推桿向上升起，並使針頭自動縮起(拉起)進入針筒的筒身。
- 注射完成之後，請鬆開捏住的皮膚。
- 注射位置可能會出現一小滴血。這是正常現象。請用棉球或紗布按壓這個區域，如果需要，您也可以貼一塊黏性繃帶。
 - 切勿揉擦您的注射部位。
 - 切勿將灰色針頭蓋套回到針筒上。

處理廢棄物

8. 丟棄您使用過的針筒



使用之後，請立即將您用過的針筒與灰色針頭蓋棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器。如果您沒有衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器，也可以使用符合下列條件的家用容器：

- 以厚實塑膠製成；
- 可用密合且抗針刺的蓋子關閉，使尖銳物品不會露出來；
- 使用時可保持直立且不易傾倒；
- 可防滲漏；

- 並應妥善貼上標籤，警告容器內裝有危險廢棄物。

當您的尖銳廢棄物容器即將裝滿時，您必須遵照您的社區規定，採取正確的處理方式。您當地的法規可能訂有關於如何丟棄使用過之針筒方面的法令。

- 切勿將您用過的尖銳廢棄物容器隨您的家庭垃圾丟棄，除非你的社區規定允許這麼做。
- 切勿將您使用過的尖銳廢棄物容器回收再利用。

請將您的尖銳廢棄物容器存放於兒童無法取得的地方。

常見的問題

1. 如果藥物有混濁的現象、有效日期已經超過、或預充填針筒有受損的現象，該怎麼辦？

請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。

2. 我可以改變(輪換)預充填針筒的注射部位嗎？

只要您還沒有開始注射藥物，您都可以改變(輪換)注射部位(大腿、腹部或上臂)。

3. 為什麼我必須在移除灰色針頭蓋後的5分鐘內注射？

這樣可以防止針頭中的藥物乾掉。這會影響你接受到的藥量。

4. 如果針頭沒有縮起(拉起)進入針頭保護裝置怎麼辦？

請立即小心地將針筒與針頭蓋棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器中，並透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。

5. 如果我需要注射相關的協助，我應該和誰聯繫？

如果您有任何更多的問題，您的健康照護人員都可以為您提供協助。

NUCALA (mepolizumab) 皮下注射劑預充填針筒- 40毫克/0.4毫升

重要須知

40毫克/0.4毫升預充填針筒僅能使用於6歲至11歲之兒童，且應由健康照護人員或病人的照顧者進行施打。在健康照護人員確認適合之後，病人的照顧者可為其皮下注射NUCALA注射劑40毫克/0.4毫升。

NUCALA是一種透過單劑預充填針筒注入皮膚下層(皮下)的處方藥。在自我嘗試之前，您應先接受如何準備和進行注射方面的指導。

以下的說明將會提供您正確使用附有自動針頭保護裝置之預充填針筒所需要的資訊。

在開始注射之前，請務必詳細閱讀並瞭解這些說明，然後謹慎依照說明操作，如此可以幫助您順利完成每一個步驟。

貯存須知

- 請貯存於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。
- 請保存於原始包裝盒中，直到使用時再取出，以避免光線照射。
- 切勿冷凍。切勿振搖。請遠離高溫。
- 如有需要，未開封的包裝盒在不超過30°C (86°F)的冰箱外環境可存放最多7天。
- 如果連同未開封的包裝盒在冰箱外環境留置超過7天，應循安全模式丟棄這支預充填針筒。
- 將預充填針筒自包裝盒中取出之後，必須於8小時內使用。如果未在8小時內使用，應循安全模式將其丟棄。
- 應循安全模式丟棄過期或不再需要的藥品。

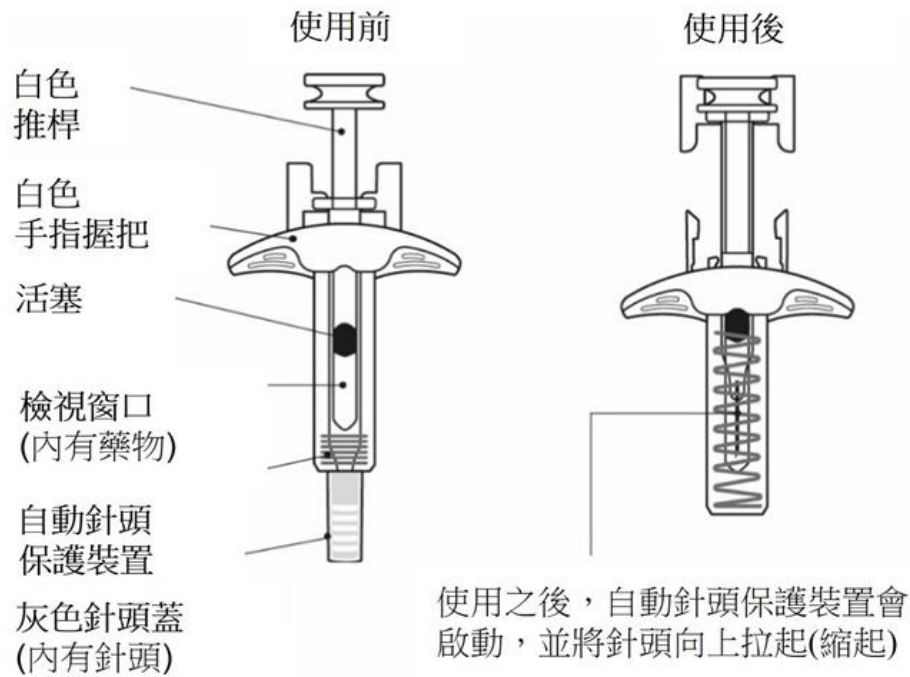
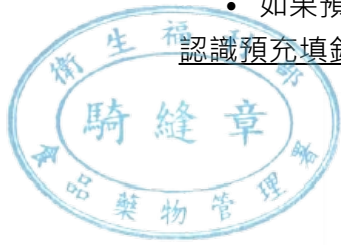
請將NUCALA及所有藥品存放於兒童無法取得的地方。

警語

- 每支預充填針筒切勿使用超過一次。在注射過後，請將針筒棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器。
- 切勿與他人共用預充填針筒。可能會因而互相發生嚴重感染。

- 如果預充填針筒掉落或有受損的現象，切勿使用。

認識預充填針筒



包裝盒中所提供的物品

1支預充填針筒

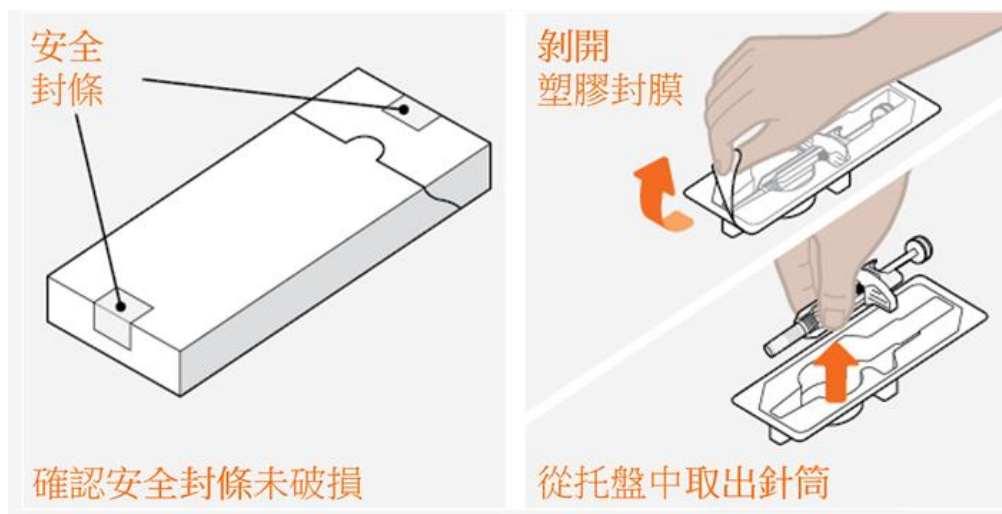
包裝盒中未提供的物品

- 酒精棉片
- 棉球或紗布
- 黏性繃帶
- 尖銳廢棄物容器

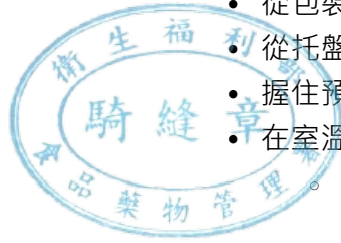
(關於適當處理的說明，請參見本使用說明末尾的步驟8「丟棄使用過的針筒」。)

準備

1. 取出預充填針筒



- 將包裝盒自冰箱中取出，並確認安全封條未破損。



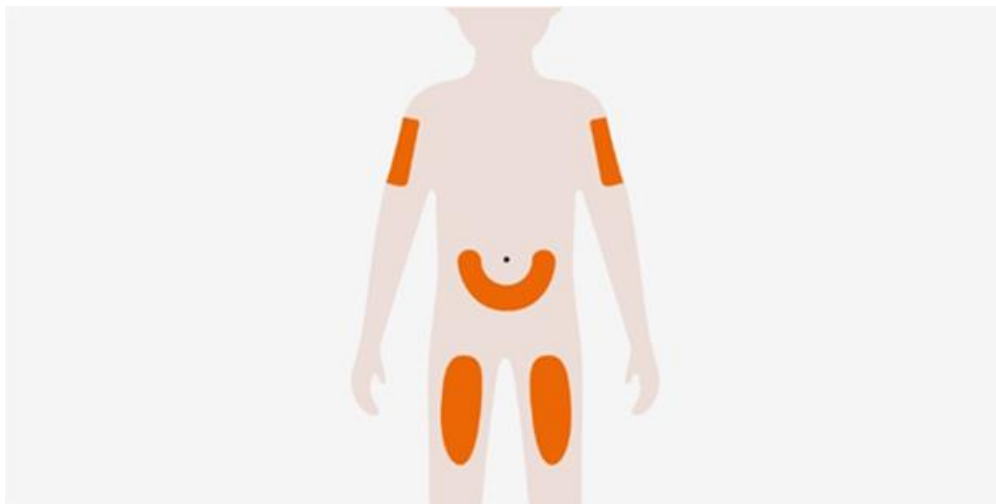
- 從包裝盒中取出托盤。
- 從托盤的角落剝開透明塑膠封膜。
- 握住預充填針筒的中間(靠近檢視窗口處)，小心地從托盤中取出預充填針筒。
- 在室溫下將預充填針筒放置於乾淨平坦的表面上，應避開直射的陽光，並避免讓兒童取得。
 - 如果包裝盒上的安全封條破損，**切勿**使用這支預充填針筒。請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。
 - **切勿**在此步驟就移除灰色針頭蓋。

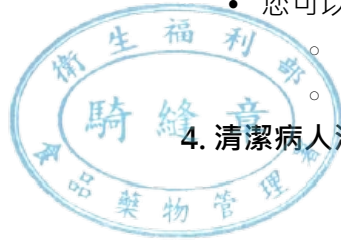
2. 使用前先檢查並等候30分鐘



- 確認尚未超過預充填針筒之標籤上的有效日期。
- 查看檢視窗口中的藥物。其顏色應為澄清至淡黃色或淡棕色，並且沒有混濁現象或微粒異物。
- 如果看到1個或多個氣泡，這是正常現象。
- 使用前應等候30分鐘(但不可超過8小時)。
 - 如果已經超過有效日期，**切勿**使用。
 - **切勿**利用微波爐、熱水或直射的陽光來為預充填針筒加溫。
 - 如果藥物有混濁或變色的現象，或含有微粒異物，**切勿**使用。請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。
 - 如果自包裝盒中取出後已放置超過8小時，**切勿**使用這支預充填針筒。

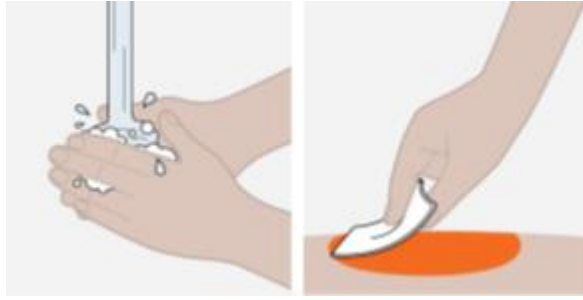
3. 選擇病人注射部位





- 您可以注射在大腿、腹部或上臂。
 - 切勿注射在皮膚有瘀傷、觸痛、發紅或變硬等現象的區域。
 - 切勿注射在肚臍周圍5公分(約2英吋)內的區域。

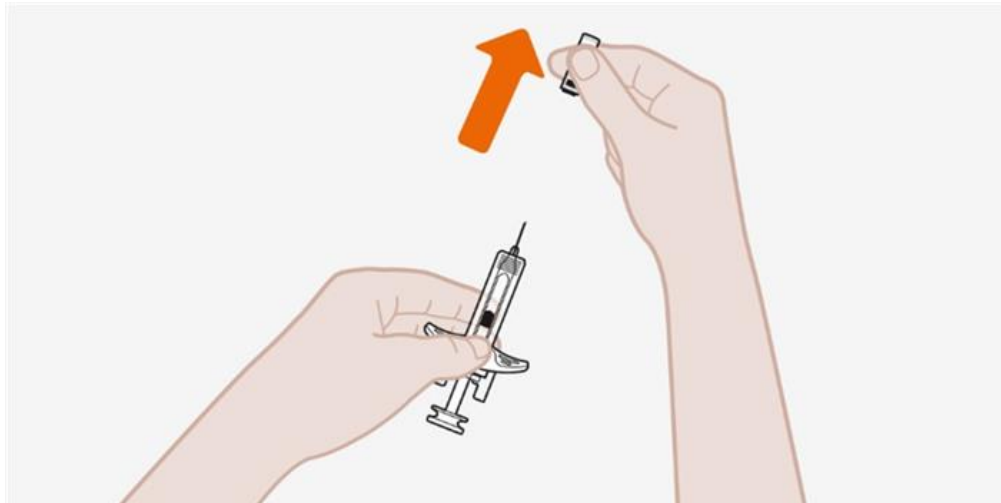
4. 清潔病人注射部位



- 用肥皂和水清洗您的雙手。
- 清潔病人注射部位時，請用酒精棉片擦拭病人皮膚，然後讓皮膚自然風乾。
 - 在完成注射之前，**切勿**再觸碰清潔過的注射部位。

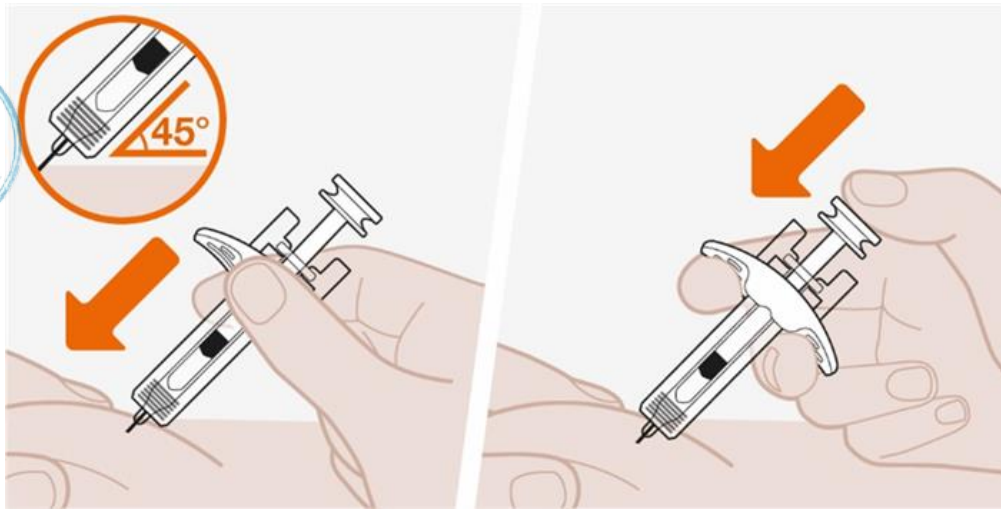
注射

5. 移除灰色針頭蓋



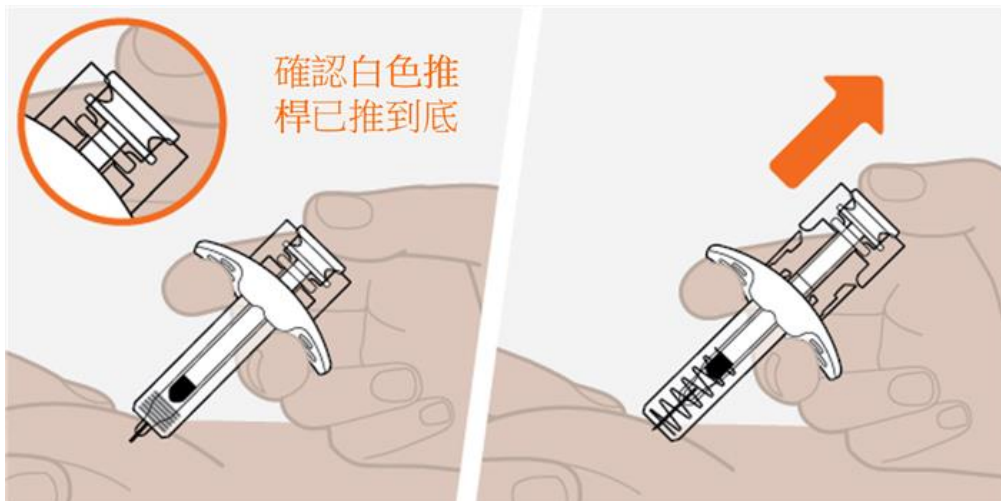
- 以直接從針頭上拉開的方式移除預充填針筒上的灰色針頭蓋(如圖)。移除灰色針頭蓋可能要用點力氣。
- 您可能會在針頭末端看到一滴藥物。這是正常現象。
- 移除灰色針頭蓋之後，請務必在5分鐘內注射。
 - **切勿**讓針頭碰到任何表面。
 - **切勿**觸碰針頭。
 - **切勿**在此步驟就觸碰白色推桿。這樣可能會意外將藥物推出，也就不會給予到完整的劑量。
 - **切勿**嘗試移除預充填針筒中的任何氣泡。
 - **切勿**將灰色針頭蓋套回到預充填針筒上。這樣可能會造成針頭扎傷。

6. 開始注射



- 用您空著的手捏起病人注射位置周圍的皮膚。在整個注射過程都要一直捏住病人皮膚。
- 如圖所示，以45°角將整支針頭插入捏起的皮膚。
- 將您的拇指移到白色推桿上，並用其他手指握住白色手指握把。
- 將白色推桿慢慢向下推，藉以注入全部劑量。

7. 完成注射



- 確認白色推桿已推到底，活塞已觸及針筒底部，且全部藥物都已送出。
- 慢慢抬起您的拇指。這樣會讓白色推桿向上升起，並使針頭自動縮起(拉起)進入針筒的筒身。
- 注射完成之後，請鬆開捏住的皮膚。
- 注射位置可能會出現一小滴血。這是正常現象。請用棉球或紗布按壓這個區域，如果需要，也可以貼一塊黏性繃帶。
 - 切勿揉擦病人注射部位。
 - 切勿將灰色針頭蓋套回到針筒上。

處理廢棄物

8. 丟棄使用過的針筒



使用之後，請立即將用過的針筒與灰色針頭蓋棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器。如果沒有衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器，也可以使用符合下列條件的家用容器：

- 以厚實塑膠製成；
- 可用密合且抗針刺的蓋子關閉，使尖銳物品不會露出來；
- 使用時可保持直立且不易傾倒；
- 可防滲漏；
- 並應妥善貼上標籤，警告容器內裝有危險廢棄物。

當尖銳廢棄物容器即將裝滿時，您必須遵照您的社區規定，採取正確的處理方式。您當地的法規可能訂有關於如何丟棄使用過之針筒方面的法令。

- 切勿將用過的尖銳廢棄物容器隨您的家庭垃圾丟棄，除非你的社區規定允許這麼做。
- 切勿將使用過的尖銳廢棄物容器回收再利用。

請將尖銳廢棄物容器存放於兒童無法取得的地方。

常見的問題

1. 如果藥物有混濁的現象、有效日期已經超過、或預充填針筒有受損的現象，該怎麼辦？

請透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。

2. 我可以改變(輪換)預充填針筒的注射部位嗎？

只要您還沒有開始注射藥物，您都可以改變(輪換)注射部位(大腿、腹部或上臂)。

3. 為什麼我必須在移除灰色針頭蓋後的5分鐘內注射？

這樣可以防止針頭中的藥物乾掉。這會影響你接受到的藥量。

4. 如果針頭沒有縮起(拉起)進入針頭保護裝置怎麼辦？

請立即小心地將針筒與針頭蓋棄入衛生福利部核准的尖銳廢棄物容器中，並透過電話02-2312-6836向GSK洽詢更詳盡的資訊。

5. 如果我需要注射相關的協助，我應該和誰聯繫？

如果您有任何更多的問題，健康照護人員都可以為您提供協助。

版本編號：TW03 (USPI 202201)

發佈日期：2022年1月

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies

©2022 GSK group of companies or its licensor.

製造廠

HUMAN GENOME SCIENCES,
INC.

9911 BELWARD CAMPUS DRIVE, ROCKVILLE, MD 20850, USA

111.07.14

裕利股份有限公司

GLAXO OPERATIONS UK
LIMITED

藥商

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司
台灣分公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

HARMIRE ROAD, BARNARD CASTLE, COUNTY DURHAM,
UNITED KINGDOM, DL12 8DT U.K.

台北市中正區忠孝西路一段66號23樓