FRONT

舒肺樂凍晶注射劑
NUCALA Powder for Solution for Injection
(Mepolizumab)

衛部菌疫輸字第001015號
本藥限由醫師使用

1 適應症與用途

1.1 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。[參見特殊族群之使用(8.4)、臨床試驗(14.1)]

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)

1.2 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 用法用量

NUCALA僅供皮下(SC)注射使用。

2.1 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。

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。

2.2 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，需分別泡製3瓶各含100毫克劑量之NUCALA小瓶*[參見用法用量(2.3)]*。

2.3 製備與投藥

NUCALA應由健康照護專業人員進行泡製及投藥。依據臨床實務，投予生物製劑之後，建議應監視病人的反應*[參見警語及注意事項(5.1)]*。

泡製指示

1. 請使用1.2毫升的無菌注射用水泡製小瓶中的NUCALA。最好使用2或3毫升的針筒與21號針頭。泡製後的溶液會含有濃度為100毫克/毫升的mepolizumab。切勿與其他藥物混合使用。
2. 請將無菌注射用水的水流垂直對準冷凍乾燥粉塊的中心。每隔15秒以轉圈的方式輕輕轉動小瓶10秒，直到粉末溶解為止。
   註：在此過程中切勿用力振搖泡製的溶液，因為這樣可能會引發泡沫或沉澱。在加入無菌注射用水之後，通常可於5分鐘內完成泡製，但也可能需要更長的時間。
3. 如果是使用自動泡製裝置(離心機)來泡製NUCALA，應於450 rpm的轉速下轉動不超過10分鐘。或者，亦可於1000 rpm的轉速下轉動不超過5分鐘。
4. 使用前應目視檢查泡製的溶液是否含有微粒異物及是否呈現澄清狀態。此溶液應為澄清至帶有乳白色光彩，無色至淡黃色或淡褐色，且基本上不含微粒異物。不過，可能會出現小氣泡，這是可以接受的。如果溶液中仍有微粒異物，或溶液呈混濁狀態，請勿使用此溶液。
5. 如果泡製後的溶液未立即使用：
   - 請存放於30°C以下的環境，
   - 切勿冷凍，且
   - 若未在泡製後8小時內使用，請予以丟棄。

100毫克劑量之投藥指示

1. 皮下注射時，最好使用1毫升的聚丙烯針筒，並搭配21至27號x 0.5英吋(13毫米)的拋棄式針頭。
2. 應於即將投藥前再抽取1毫升經過泡製的NUCALA。在此過程中切勿用力振搖泡製的溶液，因為這樣可能會引發泡沫或沉澱。
3. 將1毫升注射液(相當於100毫克mepolizumab)以皮下注射的方式注入上臂、大腿或腹部。

40毫克劑量之投藥指示

1. 皮下注射時，最好使用1毫升的聚丙烯針筒，並搭配21至27號x 0.5英吋(13毫米)的拋棄式針頭。
2. 應於即將投藥前抽取0.4毫升經過泡製的NUCALA。在此過程中切勿用力振搖泡製的溶液，因為這樣可能會引發泡沫或沉澱。
3. 將0.4毫升注射液(相當於40毫克mepolizumab)以皮下注射的方式注入上臂、大腿或腹部。

每一NUCALA小瓶僅供單一病人使用，並且應將剩餘之溶液丟棄。

3 劑型與含量規格

注射劑：100毫克冷凍乾燥粉末，單劑小瓶裝，須泡製使用。

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。

5 警語及注意事項

5.1 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)]*。

5.2 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。

5.3 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*[參見不良反應(6.1)]*。如果醫療條件適合，應考慮接種疫苗。

5.4 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。

5.5 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 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)]*
- 伺機性感染：帶狀皰疹*[參見警語及注意事項(5.3)]*

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。

6.1 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(14.1)]*。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≥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≥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。受試者每4週以皮下注射接受一次40毫克(體重<40公斤之受試者)或100毫克(體重≥40公斤之受試者)的NUCALA治療。受試者接受12週的NUCALA治療(為初始短暫治療期)，中斷治療8週後，共30位受試者再繼續接受52週的NUCALA治療(為長期治療期)。6歲至11歲受試者的不良反應概況，與在12歲以上受試者所觀察到的相似。

6.2 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(14.2)]*。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%。

6.3 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 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。

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異性、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。

6.4 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曝露藥品的因果關係。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)

7 藥物交互作用

目前尚未針對NUCALA進行過正式的藥物交互作用試驗。

8 特殊族群之使用

8.1 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癇前症及新生兒早產、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。

8.2 授乳

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*[參見特殊族群之使用(8.1)]*。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。

8.4 兒童之使用

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期氣喘試驗中共收納28位12至17歲有嚴重氣喘的青少年，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。受試者在前一年內，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(14.1)]*。Mepolizumab能減低受試者的惡化發生率。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，這些受試者的平均擬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*[參見不良反應(6.1)]*。

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。根據來自該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*[參見臨床藥理學(12.3)]*。NUCALA在6歲至11歲兒童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，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*[參見臨床藥理學(12.3)]*。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與青少年所觀察到的相似*[參見不良反應(6.1)、臨床藥理學(12.2)]*。

未滿6歲之嚴重氣喘兒童病人的安全性與療效尚未被確立。

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。

8.5 老年人之使用

NUCALA的臨床試驗並未收納足夠的65歲(含)以上接受NUCALA治療的受試者(n=46)，因此無法確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。在其他已發表的報告的臨床經驗中，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。

10 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。

11 性狀說明

Mepolizumab是一種可拮抗IL-5的人類化單株抗體。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。

NUCALA為無菌、白色至灰白色、不含防腐劑的冷凍乾燥粉末，供泡製後皮下注射使用。以1.2毫升的無菌注射用水泡製之後*[參見用法用量(2.3)]*，所形成的濃度為100毫克/毫升，並可遞送1毫升的藥量。每支單劑小瓶可遞送mepolizumab 100毫克、聚山梨醇酯80 (0.67毫克)、七水磷酸氫二鈉(7.14毫克)及蔗糖(160毫克)，pH值為7.0。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

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)，透過阻斷IL-5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。發炎反應在氣喘及EGPA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對氣喘及EGPA產生作用的機制尚未最終確立。

12.2 藥效學

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(14.1)]*。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衰。

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(14.2)]*。

12.3 藥物動力學

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EGPA成人受試者所觀察到之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。

於EGPA成人受試者以SC給予300毫克的mepolizumab後，其全身暴露量接近於嚴重氣喘之成人與青少年受試者以SC給予100毫克的mepolizumab後之全身暴露量(試驗2)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≥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。

13 非臨床毒理學

13.1 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。

14 臨床試驗

14.1 嚴重氣喘

NUCALA用於12歲以上受試者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。所有受試者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，受試者皆為前一年期間，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。這項試驗所收納的受試者在先前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/mcL、痰液嗜伊紅性白血球計數≥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≤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*[參見臨床藥理學(12.2)]*。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，受試者必須符合篩檢時(投藥前6週內)的血中嗜伊紅性白血球≥150 cells/mcL，或進入試驗前12個月內的血中嗜伊紅性白血球≥300 cells/mcL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/mcL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，受試者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。受試者在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的受試者並不需在前一年期間有惡化的記錄。受試者在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二所示。

表二. 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，平均值(年)	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

FEV_1 = 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受試者，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治療的受試者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毫克治療的受試者，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(表三)。

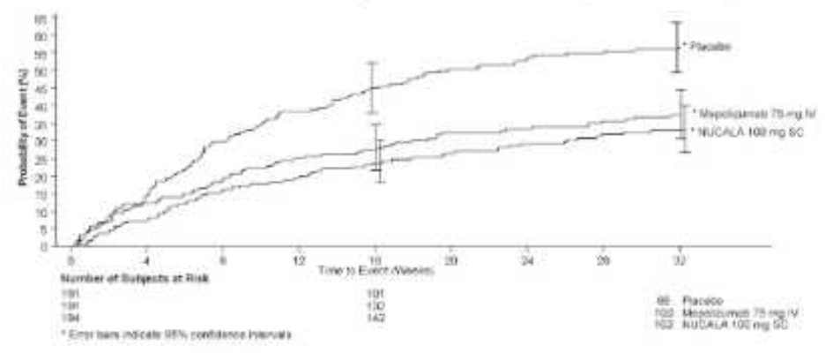
表三. 嚴重氣喘之試驗1及試驗2的惡化發生率(意圖治療群體)

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)



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而納入試驗的受試者，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。受試者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毫克治療之受試者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%)受試者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%)受試者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%之受試者的每日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毫克治療組受試者及0位(0%)安慰劑組受試者的劑量降低程度達到90%至100%。有4位(24%) NUCALA 100毫克治療組受試者及8位(67%)安慰劑組受試者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(FEV_1)自基礎值的變化，結果如表四所示。和安慰劑相比較，NUCALA 100毫克自基礎值平均FEV_1的改變值，未能提供一致性的改善。

表四. 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FEV_1
[c] 劑量= 100毫克SC
[d] 第32週的FEV_1

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FEV_1改變值，mepolizumab治療組在數值上低於安慰劑組。

14.2 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎

共有136位EGPA成人受試者在一項為期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週開始逐減劑量。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週皆為緩解狀態的受試者比例。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。

試驗中受試者的人口學及基礎特徵如表五所示。

表五. 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)

[a] 相當於prednisone或prednisolone之劑量。
[b] 例如azathioprine、methotrexate、mycophenolic acid。
EGPA = 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎，SD = 標準差。

BACK

緩解狀態

與安慰劑組相比，接受NUCALA 300毫克治療之受試者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週皆為緩解狀態的受試者比例也明顯較高(表6)。緩解狀態的分項結果亦詳見表6。此外，與安慰劑組相比，有明顯較多接受NUCALA 300毫克治療之受試者在前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6. EGPA試驗之緩解狀態總項與分項結果

	緩解狀態 (OCS ≤4 毫克/日 + BVAS = 0)		OCS ≤4毫克/日		BVAS = 0	
	安慰劑 n = 68	NUCALA 300毫克 n = 68	安慰劑 n = 68	NUCALA 300毫克 n = 68	安慰劑 n = 68	NUCALA 300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 (mepolizumab/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週皆為緩解狀態的受試者比例						
受試者人數(%)	2 (3)	22 (32)	7 (10)	28 (41)	23 (34)	34 (50)
勝算比 (mepolizumab/安慰劑)[a] (95% CI)		16.7 (3.6, 77.6)		6.6 (2.6, 17.1)		1.9 (0.9, 4.2)

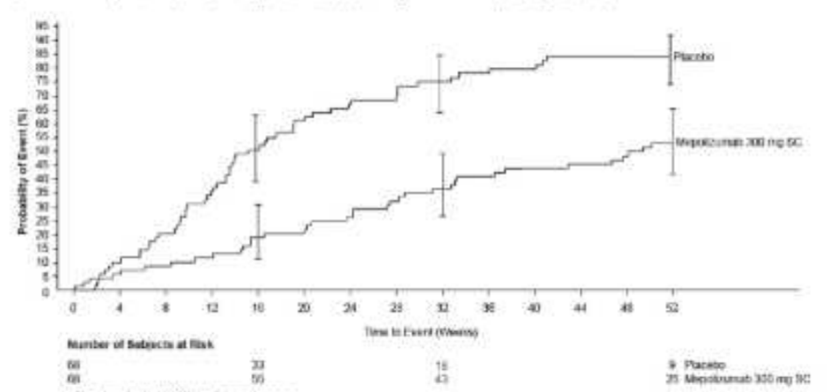
[a] 勝算比>1 代表mepolizumab效果較佳。
EGPA = 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎，OCS = 口服皮質類固醇，BVAS = 伯明翰血管炎活動指數。

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治療之受試者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2)。此外，與安慰劑組相比，接受300毫克NUCALA治療之受試者的復發率較低(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2. EGPA試驗中，自開始治療至首次復發之Kaplan-Meier累計發生率曲線



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治療之受試者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受試者(表7)。

表7. 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

	受試者人數(%) 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]		
勝算比[b]		0.20
95% CI		0.09, 0.41

[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為由受試者填寫的問卷，包含6個項目，用於測量氣喘控制的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)。

16 包裝規格/貯存與操作

NUCALA為無菌、不含防腐劑的冷凍乾燥粉末，供泡製後皮下注射使用，應裝於附有可掀式鋁蓋的單劑玻璃小瓶，每盒1支裝。瓶塞並非以天然橡膠乳膠製成。NUCALA的包裝規格為：

100毫克單劑小瓶。

請存放於2°C至8°C的環境。切勿冷凍。請置於原始包裝中貯存，以避免光線照射。

17 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。

版本編號：TW03 (USPI201909)
發佈日期：2019年12月

藥　　商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
地　　址：台北市忠孝西路一段66號24樓
主成分製造廠名稱/地址：
GlaxoSmithKline LLC
893 River Road, Conshohocken, PA 19428, USA
成品製造廠名稱/地址：
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90 San Polo di Torrile, 43056 Parma, Italy

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies
©2019 GSK group of companies or its licensor