

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XOLAİR® 150 mg Enjeksiyonluk Çözelti için Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Omalizumab 150 mg

Kullanıma hazır duruma getirilen XOLAİR 125 mg/ml omalizumab içerir (1.2 ml'de 150 mg).

Yardımcı maddeler:

Sukroz 106.5 mg (1.2 ml sulandırılmış bitmiş ürün başına elde edilen nominal miktar)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon ve çözücü ihtiva eden ampul.

Cam flakon içinde beyaz-beyazımsı liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik astım

Erişkinler ve ergenler (12 yaş ve üzeri):

XOLAİR, perennial aeroallerjenlere duyarlılığı pozitif deri testi ve/veya spesifik IgE ile gösterilmiş, serum IgE düzeyi 30-1500 IU olan; inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta2 agonist kullanmasına rağmen sık gündüz semptomları, gece uyanmaları ve birden fazla ağır astım alevlenmesi yaşadığı saptanmış, akciğer fonksiyonları kısıtlı olan ($FEV_1 < \%80$) persistan allerjik astımlı erişkinlerin ve ergenlerin tedavisinde kullanılır.

XOLAİR'in, astımın bu hastalardaki alevlenme dönemlerinin insidansını azalttığı gösterilmiştir. Diğer allerjik durumlardaki etkililiği ve güvenliliği saptanmış değildir.

Kronik İdiyopatik Ürtiker (KIÜ)

Xolair (omalizumab), standart bakıma dirençli kronik idiyopatik ürtikeri olan yetişkinler ve ergenler (12 yaş ve yukarı) için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Yalnızca subkutan uygulama içindir. İntravenöz veya intramüsküler yolla uygulanmaz.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Alerjik astım

XOLAİR'in herhangi bir hastada kullanılması uygun olan dozu ve doz sıklığı, tedavi başlangıcından önce ölçülen immünoglobülin E (IgE) miktarına (IU/ml) ve vücut

ağırlığına (kg) göre belirlenir. Bu ölçüm sonuçlarına göre, her uygulamada 1-4 enjeksiyonla 75-600 mg XOLAİR verilmesi gerekebilir.

IgE düzeyi 76 IU/ml'den daha düşük olan hastaların fayda sağlama olasılığı daha düşük olmuştur. Reçeteyi yazan hekim, tedavi başlamadan önce 76 IU/ml'den daha düşük IgE'ye sahip yetişkin ve ergen hastaların bir perennial alerjene kesin in vitro reaktivite (RAST) verdiğiinden emin olmalıdır.

Uygulanacak dozun, uygulama sıklığının, her uygulamada kullanılacak flakon ve enjeksiyon sayısı ile toplam enjeksiyon hacminin belirlenmesi için aşağıdaki tablolara bakınız. Dönüşüm çizelgesi için Tablo 1'e veyetişkinlerde ve ergenlerde (12 yaş ve üzeri) doz belirleme çizelgesi için Tablo 2 ve 3'e bakınız.

Tedavi başlangıcındaki IgE düzeyleri veya kilogram olarak vücut ağırlıkları doz tablosunda belirtilen sınırların dışında kalan hastalara XOLAİR verilmemelidir.

Önerilen maksimum doz her iki haftada 600 mg Omalizumab'dır.

Tablo 1- Belirlenen dozun her uygulamada kullanılacak flakon sayısına, enjeksiyon sayısına ve toplam enjeksiyon hacmine dönüştürülmesi

Doz (mg)	Flakon sayısı 150 mg	Enjeksiyon sayısı	Toplam enjeksiyon hacmi (ml)
75	0,5	1	0.6
150	1	1	1.2
225	1,5	2	1.8
300	2	2	2.4
375	2,5	3	3.0
450	3	3	3.6
525	3,5	4	4.2
600	4	4	4.8

1.2 ml = her flakonla verilebilecek en yüksek hacim

XOLAİR'in rekonstitüsyon bilgileri için bkz bölüm 6.6.

Tedavi süresi, hastaların izlenmesi ve doz ayarlanması

Klinik çalışmalarda, tedavinin ilk 16 haftasındaki astım alevlenme dönemlerinin sayısı ve kurtarma ilacı kullanımı azalmış, semptom skorlarında düzelme elde edilmiştir. Herhangi bir hastanın XOLAİR tedavisine cevap verip vermediğini değerlendirmek için, en az 16 hafta devam eden tedaviye ihtiyaç vardır.

XOLAİR, uzun süreli tedavide kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. Tedavinin durdurulması genellikle, serbest IgE düzeylerinin yükselmesiyle ve bununla ilişkili semptomların ortaya çıkması ile sonuçlanır.

Total IgE düzeyleri tedavi sırasında yükseldiğinden ve tedavi kesildikten sonra da, 1 yıla varan süreler boyunca yüksek değerlerde kaldığından IgE düzeylerinin tedavi sırasında tekrar ölçülmesi, doz belirlenmesinde yol gösterici olamaz. Tedaviye 1 yıldan daha kısa süre ara verildikten sonra yeniden başlanması durumunda, dozu belirlemek için önceki tedavinin başlangıcında doz hesaplaması için kullanılan serum IgE

düzyinden faydalanılır. XOLAİR tedavisine 1 yıl veya daha uzun süre ara verildiyse, kullanılacak dozun belirlenmesi için serum total IgE düzeyi yeniden ölçülmelidir.

Vücut ağırlığında önemli değışiklikler olduğunda doz, buna göre ayarlanmalıdır (bkz Tablo 2 ve 3).

Tablo 2 HER 4 HAFTADA BİR UYGULAMA

Her 4 haftada bir subkutan enjeksiyonla verilecek olan XOLAİR dozları (doz başına miligram)

Başlangıçtaki IgE (IU/ml)	Vücut Ağırlığı (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

2 HAFTADA BİR UYGULAMA için

BKZ. Tablo 3

Tablo 3**HER 2 HAFTADA BİR UYGULAMA.**

Her 2 haftada bir subkutan enjeksiyonla verilecek XOLAİR dozları (doz başına miligram)

Başlangıç IgE'si (IU/ml)	Vücut ağırlığı (kg)										
	≥20- 25	>25-30	>30-40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	4 HAFTADA BİR UYGULAMA için										225
> 100-200	BKZ. Tablo 2										375
> 200-300											525
> 300-400											525
> 400-500											600
> 500-600											600
> 600-700											600
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600	UYGULAMAYINIZ					
> 1100-1200	300	300	450	525	600	doz önerisi için veri mevcut değildir.					
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

Kronik İdiyopatik Ürtiker (KIÜ)

Önerilen doz dört haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg'dır.

Uygulama şekli:

XOLAİR, sadece subkutan uygulanır. İntravenöz ya da intramüsküler yoldan uygulanmaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Bozulmuş böbrek ya da karaciğer fonksiyonunun omalizumab farmakokinetiği üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Klinik dozlarda omalizumab klirensinden başlıca retiküler endotelial sistem (RES) sorumlu olduğundan, bunun böbrek ya da karaciğer bozukluğu ile değişmesi beklenmez. Belirli bir doz ayarlaması önerilmiyor olsa da, XOLAİR bu hastalarda dikkatli uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Alerjik astımda, XOLAİR'in 12 yaşından daha küçük çocuklarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle, bu yaş grubundaki hastalarda XOLAİR'in kullanımı önerilmez.

Kronik idiyopatik ürtikerde, 12 yaş altındaki pediatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

XOLAİR'in 65 yaşından daha ileri yaştaki hastalarda kullanılması konusundaki veriler kısıtlıdır ama yaşlı hastalardaki dozun, gençlerdekinden farklı olması gerektiğine dair herhangi bir kanıt yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye, ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alerjik reaksiyonlar:

Herhangi bir proteinin kullanılması sırasında olduğu gibi, omalizumab kullanılan hastalarda da anafilaksi de dahil olmak üzere lokal veya sistemik alerjik reaksiyonlar (bronkospazm, hipotansiyon, senkop, ürtiker ve/veya dil ya da boğazda anjiyoödem) gözlemlenebilir. Anafilaktik reaksiyonlar, klinik çalışmalar sırasında nadiren gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Pazarlama sonrası edinilen deneyimlerde, XOLAİR®'in ilk ya datakip eden tüm uygulamaları sonrasında anafilaksi ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların büyük bir kısmı 2 saat içinde gelişmiş olmasına rağmen bazıları 2 saatten daha sonra hatta 24 saat sonra görülmüştür. Gelişebilecek anafilaktik reaksiyonlar göz önünde bulundurularak bu durumun tedavisinde hemen kullanması gereken ilaçlar el altında hazır bulundurulmalıdır ve hastalar uygulama sonrası uygun bir süre gözlem altında tutulmalıdır. Hastalar, bu gibi reaksiyonların gelişebileceği, belirtileri ve alerjik reaksiyonlar görüldüğünde hemendoktora başvurmalarının gerekli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

RekombinantDNA türevi olan bütün hümanize (insan kökenli) monoklonal antikorlarda olduğu gibi ender de olsa bazı hastalarda omalizumaba karşı antikor gelişebilir.

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan serum hastalığı ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, omalizumab dahil hümanize monoklonal antikorlar ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Reaksiyontipik olarak ilk ya da takip eden enjeksiyonların uygulanmasından 1-5 gün sonra başlar, uzun dönem tedavi sonrasında da gelişebilir. Serum hastalığını düşündüren belirtiler, artrit/artralji, döküntü (ürtiker ya da diğer şekillerde), ateş ve lenfadenopatidir. Antihistaminikler ve kortikosteroidler, bu hastalığın önlenmesi ya da tedavisi için yararlı olabilir. Hastalara, herhangi bir şüpheli belirtiyi bildirmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Ciddi hipersensitivite reaksiyonu gözlenen hastalarda XOLAİR tedavisi kesilmelidir.

Kortikosteroidlerin azaltılması:

Sistemik veya inhale kortikosteroidler XOLAİR tedavisine başlanması üzerine aniden kesilmemelidir. Kortikosteroidler, doğrudan hekim gözetiminde ve kademeli olarak azaltılmalıdır.

Churg-Strauss sendromu ve hipereozinofilik sendrom:

Şiddetli astım hastalarında seyrek olarak, her ikisi de genellikle sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen, sistemik hipereozinofilik sendrom ya da alerjik eozinofilik granüloamatöz vaskulit (Churg-Strauss sendromu) bulunabilir.

Nadir vakalarda, omalizumabın da dahil olduğu astıma karşı kullanılan tıbbi ürünler ile tedavi görmekte olan hastalarda sistemik eozinofili veya vaskulit bulunabilir ya da gelişebilir. Bu olaylar genellikle oral kortikosteroid tedavisinin azaltılması ile ilişkilidir.

Bu hastalarda hekimler; belirgin eozinofili, vaskulite bağlı döküntü, pulmoner semptomlarda kötüleşme, paranazal sinüs anomalileri, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropati gelişimi açısından dikkatli olmalıdır.

Yukarıdaki immün sistem bozukluklarının şiddetli düzeyde olduğu tüm olgularda omalizumabın kesilmesi düşünülmelidir.

Parazit enfeksiyonları:

IgE, bazı enfeksiyonlara verilen immünolojik yanıt sürecinde yer alabilir. Helmin enfeksiyonları bakımından kronik yüksek riske sahip hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışma, enfeksiyon hızında omalizumab ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış olduğunu, ancak enfeksiyonun seyrinin, şiddetinin ve tedaviye verdiği yanıtın değişmediğini göstermiştir. Helmin enfeksiyon hızı, bu gibi enfeksiyonları saptamak için tasarlanmamış olan tüm klinik program boyunca 1000'de 1'den azdı. Ancak özellikle helmin enfeksiyonlarının endemik olduğu yerlere seyahat edildiğinde yüksek helmin enfeksiyon riskine sahip hastalarda önlem alınmalıdır. Önerilen anti-helmintik tedaviye yanıt alınmazsa XOLAİR tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Genel:

XOLAİR, astımın akut alevlenme dönemlerinin, akut bronkospazmın ya da status astmatikusun tedavisinde kullanılmaz.

XOLAİR, hiperimmünoglobülin E sendromu veya alerjik bronkopulmoner aspergillozis vakalarında ya da anafilaktik reaksiyonların önlenmesinde araştırılmamıştır.

XOLAİR tedavisi, atopik dermatit, alerjik rinit ya da besin alerjisinde yeterince araştırılmamıştır.

XOLAİR tedavisi otoimmün hastalığı olan hastalarda, immün kompleks aracılığıyla gelişen sağlık sorunlarında ya da böbrek veya karaciğer fonksiyonu daha önceden bozuk olan hastalarda incelenmemiştir. XOLAİR'in bu gibi hasta popülasyonlarında ihtiyatla kullanılması gerekir.

XOLAİR kullanan hastalara dozu azaltmamaları veya hekim tarafından tavsiye edilmedikçe, alınan diğer astım tedavilerini kesmemeleri söylenmelidir. Hastalara, XOLAİR tedavisine başladıktan sonra, astım durumunda ani bir iyileşme göremeyebilecekleri belirtilmelidir.

Bu tıbbi ürün sukroz içermektedir. Ancak kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 enzimleri, efluks pompaları ve proteinlere bağlanma mekanizmaları omalizumabın klirensinde rol oynamadığından, bu rekombinant DNA türevinin kullanılması sırasında ilaç-ilaç etkileşimleriyle karşılaşılma olasılığı çok azdır. XOLAİR'in diğer ilaçlarla ve aşılarla (BCG, natalizumab, takrolimus ve canlı aşılardan dahil) etkileşimi araştırılmamıştır. Astım ya da KIÜ tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların omalizumabla etkileşime girmesinin beklenmesini gerektiren farmakolojik bir neden söz konusu değildir.

Alerjik Astım

Klinik çalışmalarda XOLAİR genellikle; inhale ve oral kortikosteroidlerle, kısa veya uzun etkili inhale beta-2 agonistleriyle, lökotrien modifiye edicilerle, teofilinlerle ve oral antihistaminiklerle birlikte kullanılmıştır. XOLAİR ilaç güvenliliğinin, bu sık kullanılan astım ilaçlarına bağlı olarak değiştiğine dair bulgu yoktur. XOLAİR'in spesifik immünoterapi (hipo-sensitizasyon tedavisi) ile birlikte kullanılması konusunda veriler sınırlıdır.

Xolair, helmantik veya diğer parazitik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan tıbbi ürünlerin etkililiğini dolaylı yoldan azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım önlemleri).

Kronik İdiyopatik Ürtiker (KIÜ)

KIÜ ile ilgili klinik çalışmalarda, XOLAİR antihistaminikler (anti-H1, anti-H2) ve lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA'lar) ile birlikte kullanılmıştır. Faz III çalışmalar Q4881g ve Q4882g'de tüm hastalar XOLAİR veya plaseboya ek olarak H1 antihistaminik ilaçlar almıştır. Faz III çalışma Q4883g'de tüm hastalar XOLAİR veya plaseboya ek olarak bir ya da daha fazla H1 antihistaminik(ler) ve/veya H2 antihistaminikler ve/veya LTRA'lar almıştır. Alerjik astımda bilinen güvenlik profili ile karşılaştırıldığında bu tıbbi ürünlerle birlikte uygulanan omalizumabın güvenliliğinin değiştiğine dair herhangi bir kanıt yoktur. Ayrıca bir popülasyon farmakokinetiği analizi, H2 antihistaminiklerin ve LTRA'ların omalizumab farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etki yapmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2).

İmmünoşüpresif tedavilerle kombinasyon halinde XOLAİR kullanımı araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Omalizumab için gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da doğum

sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalı, eğer hamile kalmaya karar verirlerse hekimlerine danışmalıdır. XOLAİR'in doğum kontrol yöntemleri ile bilinen bir etkileşimi yoktur.

Gebelik dönemi

Omalizumabın gebe kadınlarda kullanıldığı, gereken kontrol gruplarına yer verilerek yapılmış yeterli çalışmalar yoktur.

Omalizumab plasenta bariyerinden geçer ve fetusa zarar verme potansiyeli bilinmemektedir. Hayvanlardaki üreme çalışmalarının sonuçları, insanlarda elde edilecek sonuçların tahmin edilmesini her zaman sağlayamayabildiğinden, XOLAİR gebelik sırasında yalnızca mutlaka gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Omalizumab için gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Omalizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Omalizumab insan dışı primatların sütüne geçmiştir ve anne sütü ile beslenen çocuk üzerindeki riski göz ardı edilemez. XOLAİR tedavisi sırasında kadınlar bebeğini emzirmemelidir.

Omalizumabın anne sütüne geçişi, haftada 75 mg/kg subkutan omalizumab verilen dişi cynomolgus maymunlarında incelenmiştir. Omalizumaba *in utero* maruz kalan fetusların ve 28 gün boyunca emzirilen yenidoğanların plazmalarındaki omalizumab düzeyleri, maternal plazma düzeyinin %11-94'ü arasında değişmiş; anne sütündeki omalizumab düzeyleri, maternal kan konsantrasyonunun %1.5'i kadar bulunmuştur.

Üreme yeteneği / Fertilité

Omalizumab için insan fertilité verileri mevcut değildir. Çiftleşme çalışmaları da dahil olmak üzere spesifik olarak tasarlanmış ve aşağıda ayrıntıları verilen prelinik fertilité çalışmalarında, 75 mg/kg'a kadar olan doz düzeylerinde omalizumabla yapılan tekrarlı doz uygulamasını takiben erkek ya da dişi fertilitésinde bozulma gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XOLAİR kullanan hastalar, baş dönmesi, halsizlik, baygınlık ya da uyku hali yaşamaları durumunda araç ve makine kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Alerjik Astım

Erişkinler ile 12 yaş ve üzeri ergenlerdeki klinik çalışmalar sırasında en fazla bildirilmiş olan advers reaksiyonlar; enjeksiyon yerinde gelişen ağrı, şişlik, eritem ve kaşıntı gibi reaksiyonlarla baş ağrısıdır. 6 ila <12 yaşındaki hastalarla yapılan klinik çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar arasında baş ağrısı, ateş ve üst karın bölgesinde ağrı yer almıştır. Bunların neredeyse tümü hafif ya da orta şiddette olmuştur.

Klinik çalışmalarda, XOLAİR ile tedavi edilen toplam alerjik astım ilaç güvenliliği popülasyonunda bildirilen advers olaylar, organ sistemisınıfına ve sıklık derecelerine göre aşağıdalistelenmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiye derecesine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan:

Farenjit

Seyrek:

Parazit infeksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

İdiopatik ciddi trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:

Anafilaktik reaksiyon ve diğer alerjik durumlar, anti-terapötik antikor gelişimi

Bilinmiyor:

Serum hastalığı; ateş ve lenfadenopatiyi kapsayabilir

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Baş ağrısı

Yaygın olmayan:

Baş dönmesi, uyku hali, parestezi, senkop

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan:

Postüral hipotansiyon, deride kızarıklık

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Öksürük, alerjik bronkospazm

Seyrek:

Larenks ödemi

Bilinmiyor:

Alerjik granülomatöz vaskülit (örn, Churg-Strauss sendromu)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Bulantı, ishal, dispepsi belirti ve bulguları

Deri ve deri altı dokusu ile ilişkili hastalıklar

Yaygın olmayan:

Ürtiker, deri döküntüsü, kaşıntı, fotosensitivite

Seyrek:

Anjiyoödem

Bilinmiyor:

Alopesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:

Artralji, miyalji, eklemlerde şişlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Ağrı, eritem, kaşıntı, şişlik gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları

Yaygın olmayan:

Kilo artışı, halsizlik, kollarda şişme, gribe benzer hastalık

Advers reaksiyonların aktif tedavi gruplarındaki sıklığının, kontrol grubundakine çok yakın olduğu görülmüştür.

Kronik İdiyopatik Ürtiker (KİÜ)

Omalizumabın güvenlik ve tolerabilitesi, 975 KİÜ hastasında dört haftada bir 75 mg, 150 mg ve 300 mg dozlarla araştırılmıştır; bunların 242'sine plasebo uygulanmıştır. 733 hasta 12 haftaya kadar ve 490 hasta 24 haftaya kadar omalizumabla tedavi edilmiştir. 12

haftaya kadar 175 ve 412 hasta ve 24 haftaya kadar 87 ve 333 hasta sırasıyla önerilen dozlar 150 mg ve 300 mg ile tedavi edilmiştir.

Yetişkin ve ergen hastalarla (12 yaş ve üzeri) yapılan klinik çalışmalar sırasında, en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı ve nazofarenjit olmuştur.

Üç birleştirilmiş Faz III çalışmada önerilen dozlarda (150 mg ve 300 mg) bildirilen advers reaksiyonlar (tıbbi incelemelerden sonra herhangi bir tedavi grubunda hastaların ≥ 1 'inde meydana gelen olaylar ve herhangi bir omalizumab tedavi grubunda plasebo grubuna göre ≥ 2 daha yüksek sıklıkta meydana gelen olaylar) MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers reaksiyonlar sıklığına göre sıralanmaktadır; en sık gözlenen reaksiyonlar ilk olarak listelenmektedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:

Nazofarenjit, sinüzit, viral üst solunum yolu enfeksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Baş ağrısı

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu ile ilişkili hastalıklar

Yaygın:

Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Advers reaksiyon kriterlerini sağlayan ve tedavi döneminin (çalışma Q4881g ve Q4883g) 1. günü ila 24. haftaları arasında herhangi bir zamanda bildirilen ilave olaylar:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın:

Üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın:

Sinüs, baş ağrısı

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu ile ilişkili hastalıklar:

Yaygın:

Miyalji, uzuvlarda ağrı, iskelet-kas ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın:

Pireksi

Enjeksiyon yeri reaksiyonları:

Yaygın:

Şişme, eritem, ağrı, morarma, kaşıntı, kanama ve ürtiker.

Alerjik astım ve KIÜ endikasyonları ile ilişkili özel ilgi gerektiren güvenlilik konularının tarifi

KIÜ ile ilgili klinik çalışmalarda aşağıdaki bölümlerde bir değişiklik gerektirecek herhangi bir önemli veri elde edilmemiştir.

Maligniteler:

Erişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki ergenlerde yürütülen ilk klinik çalışmalar sırasında gelişen kanser sayısı bakımından aktif tedavi grubuyla kontrol grubu arasında dengesizlik bulunmuştur. Her iki grupta da kanserlere seyrek olarak (<1/100) rastlanmıştır.

5 yıla kadar takip edilmiş, 5007 XOLAİR ile tedavi edilmiş ve 2829 XOLAİR ile tedavi edilmemiş hastayı karşılaştıran daha sonra yapılmış bir gözlemsel çalışmada 1000 hasta-yıl başına primer malignitelerin insidans oranları sırasıyla 16.01 (295/18426 hasta yıl) ve 19.07 (190/9963 hasta yıl) olmuştur; bu durum, artmış bir malignite riskine işaret etmemektedir (oranların oranı 0.84; %95 güven aralığı, 0.62-1.13). XOLAİR alan 4254 hasta ve plasebo alan 3178 hastayı kapsayan, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar üzerinde yapılan ilave bir analizde, XOLAİR tedavisi, XOLAİR ile tedavi edilmiş hastalar için 4.14 (14/3382 hasta-yıl) ve plasebo hastaları için 4.45 (11/2474 hasta-yıl) olan 1000 hasta-yıl başına insidans oranlarına dayalı olarak artmış bir malignite riskiyle ilişkilendirilmemiştir (oranların oranı 0.93, %95 güven aralığı 0.39-2.27).

XOLAİR klinik çalışma programındaki malignite insidansı (%0.5), genel popülasyonlaka karşılaştırılabilir düzeydedir.

6 ila <12 yaş grubunda omalizumab ile yapılan klinik çalışmalarda omalizumab alan hastalarda malignite vakası görülmezken, kontrol grubunda tek bir malignite vakası görülmüştür.

Arteriyel Tromboembolik Olaylar (ATE)

Kontrollü klinik çalışmalarda ve gözlemsel bir çalışmanın ara analizleri sırasında, ATE'lerde sayısal bir dengesizlik gözlenmiştir. ATE'ler şunları kapsamaktadır: inme, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, stabil olmayan angina ve kardiyovasküler ölüm (bilinmeyen bir nedenden dolayı ölümü de kapsamaktadır). Gözlemsel çalışmanın son analizinde, 1000 hasta-yıl başına ATE oranı, XOLAİR ile tedavi edilmiş hastalar için 7.52 (115/15286 hasta-yıl) ve kontrol hastaları için 5.12 (51/9963 hasta-yıl) olmuştur. Mevcut başlangıç kardiyovasküler risk faktörleri için kontrolün yapıldığı bir

çok değişkenli analizde tehlike oranı 1.32'dir (%95 güven aralığı 0.91-1.91). 8 ya da daha fazla süreli tüm randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmaları kapsayan yeni bir birleştirilmiş analizde, 1000 hasta yıl başına ATE oranı XOLAİR ile tedavi edilmiş hastalar için 2.69 (5/1856 hasta-yıl) ve plasebo hastaları için 2.38 (4/1680 hasta-yıl) olmuştur (oranların oranı 1.13, %95 güven aralığı 0.24-5.71).

Serebrovasküler bozukluklar:

Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri ergenlerde yapılan kontrollü klinik çalışmalar sırasında, aralarında geçici iskemik atak ve iskemik felcin de bulunduğu serebrovasküler olaylar gözlenmiştir. XOLAİR ile tedavi edilen 3605 hastanın 6'sında 9 serebrovasküler olay, plasebo alan 2383 hastanın birinde ise bir serebrovasküler olay görülmüştür. XOLAİR ile tedavi edilen hastalarda görülen 9 olayın dağılımı iskemik felç (n=2), dizartri (n=1), parezi (n=4), amorozis fugaks (n=1) ve geçici iskemik atak (n=1) şeklinde olmuştur; hastalardan birinde üç parezi epizodu ve bunu takip ederek iskemik felç görülmüştür. XOLAİR kontrollü klinik çalışmalarında gözlenen serebrovasküler olay sıklığı genel astım popülasyonunda bildirilen oranla benzer bulunmuştur.

Trombositler:

Klinik çalışmalarda az sayıda hastada trombosit sayısı normal değerlerin altına inmiştir. Bu hastaların hiçbirinde kanama epizodları gözlenmemiş, hemoglobinin düzeyi azalmamıştır. Pazarlama sonrası tespitlerde izole idiyopatik trombositopeni olguları bildirilmiş olsa bile, insan-dışı primatlarda görülen trombosit sayısındaki inatçı azalma profili insanlarda (6 yaş ve üzeri hastalar) saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3.).

Parazit enfeksiyonları:

Helmint enfeksiyonları bakımından kronik yüksek riske sahip alerjik hastalardaki plasebo kontrollü bir çalışma, omalizumab ile enfeksiyon hızında istatistiksel açıdan anlamlı olmayan hafif bir artış olduğunu göstermiştir. Enfeksiyonun seyri, şiddeti ve tedaviye alınan yanıt değişmeden kalmıştır (bkz. Bölüm 4.4.).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı görülen bir olgu bildirilmemiştir. XOLAİR'in tolere edilen en yüksek dozu belirlenmemiştir. 4,000 miligrama kadar çıkabilen tek intravenöz dozlar, hastalarda, doz sınırlayıcı toksisite bulguları gelişmeksizin uygulanabilmiştir. Hastalara verilmiş olan en yüksek kümülatif omalizumab dozu, 20 hafta içerisinde 44,000 miligramdır ve istenmeyen hiçbir akut etkiye neden olmamıştır.

Eğer doz aşımından şüphe ediliyorsa, hasta anormal belirti ve semptomlar açısından izlenmelidir. Gerektięi şekilde tıbbi tedavi aranmalı ve başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:Obstrüktif hava yolu hastalıklarında kullanılan diğer sistemik ilaçlar.

ATC Kodu: R03DX05.

Omalizumab, insanlardaki immünoglobülin E (IgE)'ye selektif olarak bağlanan, rekombinantDNA türevidir, insan monoklonal antikordur. Bu antikor; IgG1 kappa yapısındadır; ana iskeleti insan kökenli olup IgE'ye bağlanan komplementer-belirleyici bölgeleri kemirgen ana antikordan köken almaktadır.

Etki mekanizması:

Alerjik Astımlı Hastalar

Alerjik olaylar dizisi, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεR1) bağlı IgE'nin alerjene çapraz bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma efektör hücrelerin degranülasyonu sonucu histaminlerin, lökotrienlerin, sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin serbest kalmasıyla sonuçlanır. Söz konusu mediyatörlerle alerjik astım fizyopatolojisi ve bu arada hava yollarındaki ödem, düz kasların kasılması ve enflamasyon sürecine eşlik eden hücrel aktivite değişiklikleri arasında sebep/sonuç ilişkisi vardır. Yine bu mediyatörler, alerjik hastalıktaki bronkokonstriksiyon, mukus yapımı, hırıltılı solunum, dispne, göğüste sıkışma hissi, burunda konjesyon, hapşırma, burun kaşınması ve akıntısı, göz yaşarması ve kaşınması gibi belirtilere ve semptomlara katkıda bulunur.

Omalizumab, IgE'ye bağlanır ve bu immünoglobülinin yüksek affiniteli IgEreseptörlerine (FcεR1) bağlanmasını önleyerek, alerjik olaylar dizisini tetikleyecek serbest IgE miktarını azaltır. Atopik deneklerin omalizumabla tedavisi, bazofillerin yüzeyindeki FcεR1 reseptörlerinin belirgin azalmasıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca, tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında XOLAİR ile tedavi edilen hastalarda bir alerjen ile stimülasyonu takiben bazofillerden *in vitro* histamin salıverilmesi yaklaşık %90 azalmaktadır.

Astımlı hastalardaki klinik çalışmalarda serumdaki serbest IgE düzeyleri ilk dozdan sonra, doza bağlı olarak azalmış ve doz aralarında düşük değerlerde kalmıştır. Serumdaki serbest IgE düzeylerinde önerilen dozlar kullanıldığı zaman meydana gelen ortalama azalma oranı, %96'dan daha yüksek olmuştur. Serumdaki total (bağlı olan ve bağlı olmayan) IgE düzeyleri ilk dozdan sonra, eliminasyon hızı serbest IgE'ye kıyasla daha yavaş olan omalizumab-IgE komplekslerinin oluşması sonucu yükselmiştir. İlk dozdan 16 hafta sonra, standart yöntemlerle yapılan ölçümlerde serumdaki ortalama IgE düzeyleri, omalizumab öncesindeki 5 katı daha yüksek bulunmuştur. XOLAİR etkisiyle meydana gelen total IgE artışı ve serbest IgE azalması, omalizumabın kesilmesi durumunda geri dönüşümlüdür ve ilacın uzaklaştırılmasının ardından, IgE düzeylerinde rebound gözlenmemiştir. Total IgE düzeyleri, XOLAİR tedavisinin durdurulmasından sonra 1 yıla varan süreler boyunca tedavi öncesindeki değerlere dönmemiştir.

Kronik İdiyopatik Ürtikeri (KİÜ) olan Hastalar

KİÜ etiyolojisi için, otoimmün bir kökene işaret eden teori de dahil olmak üzere birçok teori bulunmaktadır. KİÜ'sü olan bazı hastaların serumundan, IgE ve onun reseptörüne

karşı üretilmiş otoimmün antikorlar izole edilmiştir. Bu otoantikorlar bazofilleri veya mast hücrelerini aktive edebilir ve histamin salıverilmesine yol açabilir.

KİÜ'de omalizumabın etki mekanizması için öne sürülen bir hipotez, onun kanda ve daha sonra da ciltte serbest IgE düzeylerini azalttığı yönündedir. Bu süreç yüzeydeki IgE reseptörlerinin FcεRI reseptörleri down-regülasyonuna, bunu takiben reseptör sonrası sinyallemenin azalmasına ve sonuç olarak hücre aktivasyonunun ve enflamatuar yanıtların baskılanmasına neden olur. Sonuç olarak KİÜ semptomlarının sıklığı ve şiddeti azalmaktadır. Başka bir hipotez de dolaşımdaki serbest IgE düzeylerinin azalmasının kutanöz mast hücrelerinin hızlı ve spesifik olmayan desensitizasyonuna yol açtığı şeklindedir. FcεRI'nın down-regülasyonu yanıtın sürdürülmesine yardımcı olabilir.

KİÜ hastaları üzerinde yapılan klinik çalışmalarda omalizumab tedavisi, alerjik astım hastalarındaki gözlemlere benzer şekilde serumdaki serbest IgE'de doza bağlı bir azalmaya ve toplam IgE düzeylerinde bir artışa yol açmıştır. Maksimum serbest IgE baskılanması ilk subkutan dozdan 3 gün sonra gözlenmiştir. 4 haftada bir kere tekrarlı doz uygulamasından sonra doz öncesi serumdaki serbest IgE düzeyleri 12. ila 24. tedavi haftaları arasında sabit kalmıştır. Serumdaki toplam IgE düzeyleri, serbest IgE ile karşılaştırıldığında daha yavaş bir eliminasyon hızına sahip olan omalizumab-IgE komplekslerinin oluşumu nedeniyle ilk dozdan sonra artış göstermiştir. 75 mg ila 300 mg arasındaki dört haftada bir yapılan tekrarlı doz uygulamasından sonra, tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında 12. haftada ortalama doz öncesi serum toplam IgE düzeyleri iki ila üç kat yükselmiştir. Xolair tedavinin bırakılmasından sonra 16 haftalık tedavisiz takip dönemi boyunca serbest IgE düzeyleri artmış ve toplam IgE düzeyleri tedavi öncesi düzeylere doğru gerilemiştir.

Klinik deneyimler:

Alerjik Astım

Erişkinler ve ergenler (12 yaş ve üzeri):

XOLAİR'in ilaç güvenliliği ve etkililiği; çift-kör olarak gerçekleştirilen, plasebo kontrollü, çok-merkezli, randomize beş çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaların ikisi inhale kortikosteroidlerle, diğer üçü ise yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta 2 agonist tedavisine rağmen semptomları devam eden alerjik astımlı hastalarda yürütülmüştür (Hastaların mevcut tedavisine omalizumab veya plasebo eklenmiştir). Yapılan bu klinik çalışmalarda; tedaviye eklenen omalizumabın plaseboya oranla astım alevlenmelerini azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı, kullanılan inhale kortikosteroid dozlarında azalma sağladığı, kurtarma ilacı ve oral kortikosteroid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra omalizumab alan hastalarda astıma bağlı acil servis başvurularının ve hastane yatışlarının azaldığı gösterilmiştir. Astıma eşlik eden alerjik riniti olan hastalarda yürütülen bir çalışmada astım alevlenmelerinde sağlanan azalmanın yanı sıra; rinite ve astıma özgü yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağlanmıştır.

Bu beş çalışmada da astım kontrolünün değerlendirilmesi hekimin genel değerlendirmesi ile yapılmıştır. Bu kapsamda, PEF (Tepe ekspiratuvar akım) ölçümü, gündüz ve gece semptomları, kurtarma ilacı kullanımı, spirometri ve alevlenmeler hekim tarafındangöz önüne alınmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, beş çalışmada da plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, XOLAİR ile tedavi edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bölümünde belirgin iyileşme ya da tam kontrol sağlanmıştır.

Kronik İdiyopatik Ürtiker (KIÜ)

Yetişkinler ve ergenler (12 yaş ve üzeri):

KIÜ'de Xolair'in güvenliliği ve etkililiği üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Q4881g ve Q4882g Çalışmalarında H1 antihistaminik ilaç tedavisine rağmen refrakter KIÜ görülen hastalarda (12 ila 75 yaş) 16 haftalık tedavisiz takip periyodu ile sırasıyla 24 ve 12 hafta boyunca 75 mg, 150 mg veya 300 mg Xolair uygulamasının etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Q4883g çalışmasında H1 ve H2 antihistaminik ve/veya lökotrien reseptör antagonisti tedavisine rağmen refrakter KIÜ görülen hastalarda (12 ila 75 yaş) 16 haftalık tedavisiz takip periyodu ile 24 hafta boyunca her 4 haftada bir uygulanan 300 mg Xolair'in güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmiştir.

Haftalık kaşıntı şiddeti skorunda başlangıçtan 12. haftaya kadar meydana gelen değişiklik Q4881g ve Q4882g'da 150 mg ve 300 mg tedavi grubu için ve Q4883g'de 300 mg için plaseboya kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.0001$). Zaman içerisinde ortalama haftalık kaşıntı şiddeti skoru Q4881g ve Q4882g'da 150 mg ve 300 mg için ve Q4883g'da 300 mg için anlamlı bir azalma göstermiş ve 12. hafta civarında görülen maksimum etki 24 haftalık tedavi periyodu boyunca korunmuştur (Q4881g ve Q4883g çalışmaları). Üç çalışmanın tümünde her iki doz için ortalama haftalık kaşıntı şiddeti skoru 16 haftalık tedavisiz takip periyodu sırasında kademeli olarak artmıştır.

Q4881g ve Q4882g çalışmalarında haftalık kaşıntı şiddeti skorunda minimum önemli farkın elde edilmesine kadar geçen medyan süreler plasebo için 4 haftaya kıyasla 300 mg ($p<0.0001$) ve 150 mg tedavi grupları ($p<0.05$) için 1 ve 2 haftadır. Benzer bulgular plasebo grubunda 5 haftaya karşı 300 mg tedavi grubunda 2 haftalık minimum önemli fark yanıtına kadar geçen medyan süre ile ($p<0.0001$) Q4883g çalışmasında da gözlenmiştir.

Plaseboya kıyasla anlamlı farklılıklar aynı zamanda aşağıdaki ikincil sonlanım noktaları için de gösterilmiştir:

7 günlük ürtiker aktivite skorunda (UAS7) başlangıçtan 12. haftaya kadar meydana gelen ortalama değişiklik: Üç çalışmanın tümünde 300 mg tedavi grubu için ve Q4881g ($p=0.0008$) ve Q4882g ($p=0.0001$) çalışmalarında 150 mg tedavi grubu için plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.0001$) elde edilmiştir.

12. haftada 7 günlük ürtiker aktivite skoru (UAS7) ≤ 6 değerine sahip hastaların oranı 3 çalışmada da 300 mg tedavi grubu için istatistiksel olarak anlamlı olup, plasebo grubu için %11-19'a kıyasla 150 mg tedavi grubu için %52-66 ($p<0.001$) ve %40-43 arasında değişmiştir (Q4881g ve Q4882g çalışmalarında; $p<0.001$).

12. haftada 7 günlük ürtiker aktivite skoru (UAS7) = 0 ile tanımlanan tam yanıt gösteren hastaların oranı plasebo grubunda %5 ila 9'a kıyasla 300 mg tedavi grubu için %34-44 (tümü $p<0.0001$) ve %15-22 (150 mg doz) arasında değişerek istatistiksel olarak anlamlıdır.

Üç faz III çalışmanın tümünde 12. haftada haftalık kurdeşen skorunda başlangıca göre meydana gelen ortalama değişiklikler Q4881g ($p=0.0017$) ve Q4882g ($p<0.001$) çalışmalarında 300 mg ($p<0.001$) ve 150 mg tedavi grupları ($p=0.0017$) için plaseboya kıyasla kurdeşen sayısı skorunda bir azalmayı göstermiştir.

Üç Faz III çalışmanın tümünde 300 mg tedavi grupları 4. haftadan 12. haftaya anjiyoödemsiz günler için %91-96 arasındaki değişen ($p<0.001$) en yüksek ortalama oranı tutarlı olarak elde etmiştir. Q4881g ve Q4882g çalışmalarında 150 mg tedavi grubunda bu değerler sırasıyla %89.6 ve %91.6'dır. Aynı çalışmalar için ilgili plasebo

değerleri %88.2 ve %89.2'dir. Bu çalışmaların ikisinde de, plaseboya göre farklar 150 mg doz için istatistiksel anlam elde etmemiştir.

Üç faz III çalışmanın tümünde, 300 mg tedavi grupları için genel Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksinde başlangıçtan 12. haftaya kadar ortalama değişiklik ilgili plasebo grupları için 5.1 ila 6.1'e karşı 9.7 ila 10.3 puanlık bir iyileşme göstererek plasebodan daha yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur.

Kaşıntı şiddeti skoru, 7 günlük ürtiker aktivite skoru (UAS7), ürtiker aktivite skoru (UAS) ≤ 6 ve ürtiker aktivite skoru (UAS) =0 için tedavinin 24. haftasında gözlenen etkililik sonuçlarının boyutu 150 mg ve 300 mg tedavi grupları için 12. haftada gözlenene benzerdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Alerjik Astımlı Hastalar

Emilim:

Omalizumabın, subkutan uygulama sonrası, ortalama mutlak biyoyararlanım oranı %62'dir. Astımlı erişkin ve ergen hastalarda tek bir subkutan dozun ardından omalizumab, yavaşça kana karışmış ve maksimum serum düzeylerine 7-8 gün sonra ulaşmıştır. Çoğul omalizumab dozlarının ardından, sıfıncı günle kararlı serum düzeylerinin elde edildiği 14. gün arasındaki serum konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA) değeri, ilk doz sonrası değerin 6 katı bulunmuştur.

XOLAİR'in likid ve liyofilize formülasyonlarının uygulanması benzer omalizumab serum konsantrasyon-zaman profillerine neden olmuştur.

Dağılım:

Omalizumabın *vitro* olarak, IgE ile sınırlı boyutta kompleksler oluşturur. *In vitro* ya da *in vivo*, presipitasyon gösteren ya da molekül ağırlığı bir milyon Dalton'u aşan kompleksler gözlenmez. Cynomolgus maymunundaki doku dağılım çalışmaları, iyot-125 (I^{125}) ile işaretlenmiş omalizumabın herhangi bir doku ya da organ tarafından spesifik olarak tutulmadığını göstermiştir. Hastalarda subkutan uygulamayı izleyen sanal dağılım hacmi, 78 ± 32 ml/kg olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

Karaciğer yoluyla metabolize edilir. IgG, retikuloendotelial sistem (RES) ve endotel hücreleri tarafından parçalanır.

Eliminasyon:

Omalizumab klirensi, IgG klirensiprosesine uyar, ayrıca hedef ligandı olan IgE ile bağlanarak kompleks oluşturması da, omalizumabın eliminasyon yollarındandır. IgG'ninkaraciğerdeki eliminasyonu retikuloendotelial sistem ve endotel hücrelerinde parçalanmayı içerir. Değişikliğe uğramamış IgG safra ile de atılır. Omalizumabın astım hastalarındaki serum eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 26 gün olmuş, günlük sanal klirensin ise ortalama 2.4 ± 1.1 ml/kg olduğu hesaplanmıştır. Vücut ağırlığının iki katına çıkması sanal klirensi yaklaşık ikiye katlamıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Omalizumab, 0.5 mg/kg'ı aşan dozlarda lineer farmakokinetiğe sahiptir.

Kronik İdiyopatik Ürtikeri (KIÜ) olan Hastalar

Emilim:

KIÜ'sü olan yetişkin ve ergen hastalarda tek bir subkutan dozu takiben omalizumab yavaş bir şekilde emilir ve ortalama 6 ila 8 gün sonra pik serum konsantrasyonlarına ulaşır.

KIÜ'sü olan hastalarda omalizumab, tek bir subkutan doz olarak 75 mg ila 600 mg aralığında verildiğinde doğrusal bir farmakokinetik sergilemiştir. 4 haftada bir 75 mg, 150 mg ya da 300 mg dozları takiben omalizumabın çukur serum konsantrasyonları doz düzeyiyle orantılı olarak artış göstermiştir.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetiğine dayalı olarak, KIÜ hastalarında omalizumab dağılımı alerjik astımı olan hastalardakine benzer olmuştur.

Biyotransformasyon:

Karaciğer yoluyla metabolize edilir. IgG, retikuloendotelial sistem (RES) ve endotel hücreleri tarafından parçalanır.

Eliminasyon:

KIÜ olan hastalarda popülasyon farmakokinetik simülasyonlarına dayalı olarak kararlı durumda omalizumab eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 24 gün ve kararlı durumda sanal klirens ortalama 240 mL/gün (80 kg'lık bir hasta için 3.0 mL/kg/gün'e tekabül etmektedir) olarak belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Alerjik astıma da kronik idiyopatik ürtikeri (KIÜ) olup, böbrek veya karaciğer yetmezliği görülen hastalarda elde edilmiş farmakokinetik veya farmakodinamik veriler mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

XOLAİR'in 12 yaşından daha küçük çocuklarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle buyaş grubundaki hastalarda XOLAİR'in kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

XOLAİR'in 65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılması konusundaki tecrübeler sınırlıdır ama yaşlı hastalardaki dozun, gençlerdekinden farklı olması gerektiğine dair herhangi bir kanıt yoktur.

Yaş, Irk/Etnik köken, Cinsiyet:

XOLAİR'in popülasyon farmakokinetiği, demografik özelliklerin etkilerini değerlendirmek amacıyla analiz edilmiş ve elde edilen sınırlı verilerin analizi; 6-76 arasında değişen yaş sınırları içerisinde, astımlı hastalarda ırka, etnik kökene veya cinsiyete göre doz ayarlamasına ihtiyaç bulunmadığı izlenimi vermiştir.

KIÜ'sü olan hastalarda analizler, yaş (12 ila 75 yaş), ırk/etnisite, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, başlangıç IgE, anti-FcεRI otoantiklorları ya da H2 antihistaminikleri

ya da lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA'lar) için doz ayarlamalarına gerek olmadığına işaret etmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Erişkin ve ergen cynomolgus maymunlarında mast hücresi degranülasyonuna bağlı sistemik anafilaksi reaksiyonu geliştiğine dair kanıt yoktur. Dolaşımdaki omalizumab:IgE antikör kompleksleri, maymunlardaki bütün çalışmalarda saptanmış, ancak omalizumab verilmesinden sonra böbrekler de dahil olmak üzere hiçbir organda, immün kompleksler aracılığıyla gelişen hastalık kanıtına rastlanmamıştır. Omalizumab:IgE kompleksleri, komplemanı bağlamaz veya komplemana bağlı sitotoksitede mediyatör rolü oynamaz.

250 mg/kg'a kadar (17.5 mg/kg olan izin verilen maksimum klinik dozun 14 katından daha fazla) kronik omalizumab uygulanması, insan-dışı primatlarda iyi tolere edilmiş ve yalnızca birçok insan-dışı primat türünde (hem erişkin hem de ergen hayvanlar), temel klinik çalışmalar sırasında insanlarda kullanılan en yüksek dozları aşan dozlarda trombosit sayısının, dozla bağlantılı olarak azaldığı görülmüştür. Ergen maymunlar, erişkinlere nazaran trombositlere olan etkiye daha duyarlı idi. Ayrıca cynomolgus maymunundaki enjeksiyon yerinde, heterolog bir proteinin subkutan olarak tekrar tekrar uygulanmasına karşı gelişen bağışıklık cevabına uygun olarak, akut kanama ve inflamasyon gelişmiştir. Omalizumab kullanılarak formal karsinojen etki çalışmaları yapılmamıştır.

Bazı maymunlarda, subkutan veya intravenöz uygulama sonrası omalizumaba karşı antikorlar saptanmıştır. Omalizumabın heterolog bir protein olduğu düşünülürse bu, beklenmeyen bir gelişme değildir. Bazı hayvanlar, serumdaki omalizumab konsantrasyonunun, IgE düzeylerinin veya her ikisinin birden yüksek olması nedeniyle değerlendirilememiştir. Ancak serum omalizumab konsantrasyonları, bu çalışmaların tedavi dönemlerinde daima yüksek kalmış ve anti-omalizumab antikorlarının varlığına bağlı herhangi bir toksisiteyle karşılaşılmemiştir.

Cynomolgus maymunlarında omalizumab kullanılarak üreme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sırasında subkutan olarak verilen 75 mg/kg'a varabilen (en yüksek klinik dozun 12 katına eşdeğer) dozlar organogenez döneminde kullanıldıklarında maternal toksisiteye, embriyotoksisiteye veya teratojen etkiye neden olmamış; gebeliğin geç döneminde, doğum sırasında veya emzirme döneminde kullanıldığında fetus ya da yenidoğanın gelişmesini olumsuz yönde etkilememiştir.

İnsanlardaki trombosit sayısı üzerinde klinik önem taşıyan etki göstermemesine rağmen klinik dozu aşan dozlarda omalizumab kullanılmasına, insan-dışı primatlardaki trombosit sayısının yaşla ilişkili olarak azalması eşlik etmiş ve genç hayvanların, buna daha duyarlı olduğu görülmüştür. Cynomolgus maymunundaki üreme çalışmalarında 75 mg/kg'a kadar çıkabilen dozlarda omalizumab verilen dişilerin yenidoğanlarında, trombositopeniye ait herhangi bir klinik kanıtla karşılaşılmemiştir; ancak bu çalışmalarda, yenidoğandaki trombosit sayısına bakılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bileşenler	Flakon başına düşen nominal miktar (mg)	1.2 ml sulandırılmış bitmiş ürün başına elde edilen nominal miktar (mg)
L-Histidin HCl monohidrat	2.8	2.0
L-Histidin	1.8	1.3
Sükroz	145.5	106.5
Polisorbat 20	0.5	0.4
Azot (Dolum ajanı)	-	-
Enjeksiyonluk Su (Çözücü)	-	1.0 ml
Toplam miktar	5.0 ml (liyofilizasyondan önce)	1.2 ml (liyofilizasyondan sonra)

Not: Bu tabloda, flakondan çekilen etikette belirtilen etkin madde miktarının izinverdiği % 35 dolum fazlası yer almaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

XOLAİR, başka hiçbir ilaçla veya steril enjeksiyonluk su dışındaki seyreltici sıvılarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

Çözelti, kullanıma hazır duruma getirildikten sonra Bölüm 6.6'da anlatılan şekilde uygulanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C arasında) ve orijinal ambalajında muhafaza edilmelidir. Dondurulmamalıdır. Son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

Ürün kullanıma hazırlandıktan sonra raf ömrü, 2°C-8°C arasında saklanması koşulu ile 8 saat, 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ise 4 saattir.

XOLAİR enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakonlar 2°C-8°C arasında nakledilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

XOLAİR ambalajı, enjeksiyonluk çözelti için toz içeren bir flakon ve steril enjeksiyonluk su içeren bir ampul ihtiva eder.

Toz flakon: Kauçuk tıpalı ve mavi renkte flip-off alüminyum kapaklı berrak, renksiz, tip 1, borosilikat camdan yapılmış 5 ml'lik flakon

Çözücü ampülü: 2 ml steril enjeksiyonluk su içeren, berrak, renksiz cam ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Liyofilize ürünün çözünmesi, bazen daha uzun sürmekle birlikte 15-20 dakikada tamamlanır. Tam olarak çözünmüş ürün, berrak ya da hafif opak görünüme sahiptir; flakonun kenarında küçük kabarcıklar veya köpük bulunabilir. Kullanıma hazırlanmış çözelti visköz yapıda olduğundan, enjektördeki havanın veya çözelti fazlasının boşaltılmasından önce, 0.6 veya 1.2 mililitrelik dozun tam olarak elde edilebilmesi için, flakondaki **BÜTÜN ÜRÜN ENJEKTÖRE ÇEKİLMELİDİR.**

XOLAİR'in subkutan uygulama amacıyla hazırlanmasında, lütfen aşağıdaki talimata uyunuz:

XOLAİR 150 mg flakon:

1. Ucuna geniş lümenli, 18 numara iğne takılı durumdaki bir enjektöre, ampulden 1.4 ml enjeksiyonluk su çekin.
2. Enjektörün iğnesini, düz bir zemin üzerinde dik olarak duran flakona batırın ve enjektördeki enjeksiyonluk suyu, standart asepsi tekniklerine uyarak ve doğrudan tozu hedef olarak flakona boşaltın.
3. Flakonu dik durumdayken, tozun enjeksiyonluk suyla eşit bir şekilde temasını sağlamak için, yaklaşık 1 dakika kadar kuvvetlice dairesel hareketlerle çevirin (sallamayın).
4. 3. basamağın ardından, yine dik durumdaki flakonu, yaklaşık her 5 dakikada bir 5-10 saniye süreyle dairesel hareketlerle çevirerek geriye kalmış olabilecek parçacıkların emmesini sağlayın.
*Bazen tozun tamamen çözünmesi için 20 dakikadan daha uzun süre gerekir. Bu durumda 4. basamağı, çözeltinin içerisinde jele benzer herhangi bir partikül kalmayınca kadar tekrarlayın.
Toz tamamen eriyince, solüsyonun içerisinde, jele benzer hiçbir partikül kalmamış olmalıdır. Flakonun kenarında küçük kabarcıklar veya köpük bulunması kabul edilebilir. Kullanıma hazır çözelti, berrak ya da hafif opaktır. Yabancı partiküller varsa, çözeltiyi kullanmayın.
5. Çözeltinin tıpayı doğru akması için, flakonu 15 saniye kadar baş aşağı çevirin. 3 mililitrelik yeni bir enjektöre takılı, geniş lümenli, 18 numara bir iğneyi flakona batırın. Çözeltiyi enjektöre çekerken iğnenin ucunu, flakonun tıpasının en dip kısmında tutun. İğneyi flakondan çekmeden önce pistonu, baş aşağı duran flakondaki bütün çözeltinin enjektöre girmesini sağlamak için enjektör gövdesinin sonuna kadar geri çekin.
6. 18 numara iğneyi, subkutan enjeksiyonda kullanılacak olan 25 numara bir iğneyle değiştirin.
7. Gereken 1.2 ml'lik dozu elde edebilmek için enjektördeki havayı, büyük kabarcıkları ve çözelti fazlasını boşaltın. Enjektördeki çözeltinin üzerinde, küçük kabarcıklardan oluşan ince bir tabaka kalabilir. Çözeltinin akışkanlığı nispeten az olduğundan enjeksiyon işleminin tamamlanması 5-10 saniye sürebilir.

Flakonda 1.2 ml (150 mg) XOLAİR vardır. 75 mg'lık uygulama için 0,6 ml uygulanmalıdır.

8. Enjeksiyonlar, kolun deltoid bölgesine veya uyluđa subkutan olarak uygulanır.

XOLAİR® 150 mg Enjeksiyonluk Çözelti için Toz içeren Flakon; tek kullanımlık flakon içerisinde ve antibakteriyel koruyucu içermez. Kullanıma hazır çözeltinin 2°C-8°C arasında 8 saat, 30°C'de 4 saat boyunca kimyasal ve fiziksel stabilitesini koruduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün, kullanıma hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde muhafaza süresi ve kullanım öncesi koşullar, kullanıcının sorumluluğudur ve rekonstitüsyon, kontrol altındaki, geçerli asepsi koşulları altında gerçekleştirilmediği sürece, 2°C-8°C arasında 8 saati aşmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

120/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi:14.08.2006

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: