KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XOLAIR® 150 mg Enjeksiyonluk Çözelti için Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :
Omalizumab 150 mg

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

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon ve çözücü ihtiva eden ampul.
5 ml'lik cam flakon içinde beyaz-beyazımsı liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinler ve ergenler (12 yaş ve üzeri):
Xolair, 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.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
XOLAIR'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. İlk doz uygulanmadan önce hastanın serum IgE düzeyi, serumdaki total IgE düzeyini ölçen herhangi bir ticari kit kullanılarak ölçülmelidir. Bu ölçüm sonuçlarına göre, her uygulamada 1- 4 enjeksiyonla 75-600 mg XOLAIR verilmesi gerekebilir.

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 ve yetişkinlerde 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 XOLAIR verilmemelidir.

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

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	4	4.2
600	4	4	4.8

1.2 ml = her flakonla verilebilecek en yüksek hacim

XOLAIR'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 XOLAIR tedavisine cevap verip vermediğini söyleyebilmek için, en az 12-16 hafta devam eden tedaviye ihtiyaç vardır.

XOLAIR, uzun süreli tedavide kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. Tedavinin durdurulması genellikle, serbest IgE düzeylerinin yükselmesiyle ve bununla ilişkili semptomlar 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 kullanılacak doz belirlenirken yine, dozun tedavi başlangıcında belirlenmesinde kullanılan IgE düzeylerinden faydalanılır. XOLAIR tedavisine 1 yıl veya daha uzun süre ara verildiyse, kullanılacak dozun belirlenmesi için serum total IgE düzeyi yeniden ölçülmelidir.
Vücut ağırlığında önemli değişiklikler 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 XOLAIR dozları (doz başına miligram)

	Vücut Ağırlığı (kg)									
Başlangıçtaki IgE (IU/ml)	**>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		
>200–300	150	150	225	300	300					
>300–400	225	225	300							
>400–500	225	300								
>500–600	300	300								
>600–700	300									

2 HAFTADA BİR UYGULAMA için BKZ. Tablo 3

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

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

	Vücut Ağırlığı (kg)										
Başlangıçtaki IgE (IU/ml)	**>20- 25**	**>25-30**	**>30-40**	**>40- 50**	**>50- 60**	**>60- 70**	**>70- 80**	**>80- 90**	**>90-125**	**>125-150**	**>150-200**
> 30-100											225
> 100-200									225	300	375
> 200-300						225	225	225	300	375	525
> 300-400				225	225	225	300	300	450	525	
> 400-500			225	225	300	300	375	375	525	600	
> 500-600			225	300	300	375	450	450	600		
> 600-700		225	225	300	375	450	450	525			
> 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						
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

4 HAFTADA BİR UYGULAMA için BKZ. Tablo 2

UYGULAMA YOK –
doz önerisi için veri mevcut değildir.

Uygulama şekli:
XOLAIR, sadece subkutan uygulanır. İntravenöz ya da intramüsküler yoldan uygulanmaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği: Böbrek/karaciğer yetmezliğine ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
XOLAIR'in 12 yaşından daha küçük çocuklarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle, bu yaş grubundaki hastalarda XOLAIR'in kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
XOLAIR'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

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

XOLAIR, hiperimmünoglobülin E sendromu veya alerjik bronkopulmoner aspergillosis vakalarında ya da anafilaktik reaksiyonların önlenmesinde araştırılmamıştır.

XOLAIR tedavisi, atopik dermatit, alerjik rinit ya da besin alerjisinde yeterince araştırılmamıştır.
XOLAIR tedavisi otoimmün hastalığı olan hastalarda, immün kompleks aracılığıyla gelişen sağlık sorunlarında ya da böbrek veya karaciğer fonksiyonu daha önceden bozuk olan hastalarda incelenmemiştir. XOLAIR'in bu gibi hasta popülasyonlarında ihtiyatla kullanılması gerekir.

Diabetes mellitus, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon sendromu, fruktoz intoleransı veya sükroz-izomaltaz eksikliği bulunan hastalar, kullanıma hazır hale getirilmiş 150 mg XOLAIR'in 108 mg sükroz içerdiği konusunda uyarılmalıdır.

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

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, XOLAIR®'in ilk ya da takip eden tüm uygulamaları sonrasında anafilaksi ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar gözlendiği rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların büyük bir kısmı 2 saat içinde gelişmiş olmasına rağmen bazıları 2 saat sonrasında 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 hemen doktora başvurmalarının gerekli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

Rekombinant DNA türevi olan bütün insan 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 insan monoklonal antikorları ile tedavi edilen hastalarda nadiren görülmüştür. Reaksiyonun başlaması tipik olarak ilk ya da takip eden enjeksiyonların uygulanmasından 1-5 gün sonra ve ayrıca uzun dönem tedavi sonrasında olmuştur. Serum hastalığını düşündüren belirtiler, artrit/artralji, döküntü (ürtiker ya da diğer şekillerde), ateş ve lenfadenopatidir. Antihistaminikler ve kortikosteroidler, bu bozukluğun önlenmesi ya da tedavisi için yararlı olabilir. Hastalara, herhangi bir şüpheli belirtiyi bildirmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Ciddi hipersensitivite reaksiyonu gözlenen hastalarda Xolair tedavisi kesilmelidir.

Kortikosteroidlerin azaltılması:
Sistemik veya inhale kortikosteroidler XOLAIR tedavisine başlanması üzerine aniden kesilmemelidir. Kortikosteroidler, doğrudan hekim gözetiminde ve kademeli olarak azaltılmalıdır.

Maligniteler:
Erişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri ergenlerdeki klinik çalışmalar sırasında, kontrol grubuna kıyasla XOLAIR tedavi grubunda ortaya çıkan kanserlerde sayısal bir dengesizlik görülmüştür. Vakaların görülme sıklığı hem aktif tedavi hem de kontrol grubunda yaygın olmamıştır (<1/100) [XOLAIR ile tedavi edilen 5.015 hastanın 25'inde (%0.5) ve kontrol grubundaki 2.854 hastanın 5'inde (%0.18)]. Gözlemlenen kanser türlerindeki çeşitlilik, görece kısa süreli maruziyet ve vakaların klinik özelliklerinin bireysel niteliği nedensel bir ilişki olasılığını dışlamaktadır. XOLAIR klinik çalışma programındaki malignite insidansı genel popülasyon~~la~~ için bildirilen oranlarla karşılaştırılabilir düzeydedir.

Serebrovasküler bozukluklar:
Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri ergenlerde yapılan kontrollü klinik çalışmalar sırasında, XOLAIR ile tedavi edilen hastalarda, aralarında geçici iskemik atak ve iskemik felcin de bulunduğu serebrovasküler olaylar gözlenmiştir (Bkz.bölüm 4.8).

Parazit enfeksiyonları:
IgE, bazı enfeksiyonlara verilen immünolojik yanıt sürecinde yer alabilir. Helmint 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. Helmint enfeksiyon hızı, bu gibi enfeksiyonları saptamak için tasarlanmamış olan tüm klinik program boyunca 1000'de 1'den azdı. Ancak özellikle helmint enfeksiyonlarının endemik olduğu yerlere seyahat edildiğinde yüksek helmint enfeksiyon riskine sahip hastalarda önlem alınmalıdır. Önerilen anti-helmintik tedaviye yanıt alınmazsa XOLAIR tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Özel popülasyonlara iliskin 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 (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

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

IgG moleküllerinin plasenta bariyerinden geçtiği bilinir. Hayvanlardaki üreme çalışmalarının sonuçları, insanlarda elde edilecek sonuçların tahmin edilmesini her

zaman sağlayamayabildiğinden, XOLAIR gebelik sırasında yalnızca mutlaka gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Omalizumabın anne sütüne geçip geçmediği araştırılmamış olmakla birlikte IgG, anne sütüne geçtiğinden, omalizumabın da anne sütünde bulunması beklenir. XOLAIR'in bebek tarafından emilim veya bebeğe zarar verme potansiyeli bilinmediğinden XOLAIR'in bebeğini emziren annelerde kullanılması sırasında ihtiyatlı olmak gerekir.

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 / Fertilite
Cynomolgus maymunlarında omalizumab kullanılarak üreme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sırasında subkutan olarak verilen 75 mg/kg'a varabilen (klinikteki en yüksek dozun 12 katına eşdeğer) dozlar organogenesis 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 karşılaşılmamıştır; ancak bu çalışmalarda, yenidoğandaki trombosit sayısına bakılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
XOLAIR kullanan hastalar, baş dönmesi, halsizlik, baygınlık ya da uyku hali yaşamaları durumunda araç ve makine kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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 şiddetli olmuştur.

Klinik çalışmalarda, XOLAIR ile tedavi edilen toplam ilaç güvenliliği popülasyonunda bildirilen advers olaylar, organ sistemi sınıfına ve sıklık derecelerine göre aşağıda listelenmiştir.

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

ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥.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

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Seyrek
Anafilaktik reaksiyon ve diğer alerjik durumlar

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın:
Baş ağrısı**

Yaygın olmayan:
Baş dönmesi, uyku hali, parestezi, senkop

Vasküler bozukluklar
Yaygın olmayan:
Postüral hipotansiyon, deride kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar
Yaygın olmayan:
Öksürük, alerjik bronkospazm

Seyrek:
Larenks ödemi

Gastrointestinal bozukluklar
Yaygın:
Üst karın bölgesinde ağrı *

Yaygın olmayan:
Bulantı, ishal, dispepsi belirti ve bulguları

Deri ve deri altı doku ile ilişkili bozukluklar
Yaygın olmayan:
Ürtiker, deri döküntüsü, kaşıntı, fotosensitivite

Seyrek:
Anjiyoödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Çok yaygın:
Ateş *
Yaygın:
Ağrı, eritem, kaşıntı, şişlik gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları

Yaygın olmayan:
Kilo artışı, halsizlik, kollarda şişme, gribe benzer hastalık

* : 6 ila <12 yaş arası çocuklarda
** : 6 ila <12 yaş arası çocuklarda çok yaygın

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

Maligniteler:
Erişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki ergenlerde yürütülen 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. XOLAIR klinik çalışma programındaki malignite insidansı (%0.5), genel popülasyonla karşılaştırılabilir düzeydedir (bkz. Bölüm 4.4.).

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

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. XOLAIR ile tedavi edilen 3605 hastanın 6'sında 9 serebrovasküler olay, plasebo alan 2383 hastanın birinde ise bir serebrovasküler olay görülmüştür. XOLAIR 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. XOLAIR 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, hemoglobin düzeyi azalmamıştır. İnsan-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 hastalardaki plasebo kontrollü bir çalışma, omalizumab ile enfeksiyon hızında istatiksel açıdan anlamlı olmayan hafif bir artış olduğunu göstermiştir. Enfeksiyonun tedavi kürü, şiddeti ve tedaviye alınan yanıt değişmeden kalmıştır (bkz. Bölüm 4.4.).

Pazarlama sonrası gözlemler:
Aşağıdaki reaksiyonlar, spontan bildirimlerden tanımlanmıştır.

Bağışıklık sistemi bozuklukları (bkz. Bölüm 4.4):
İlk ya da izleyen uygulamaları takiben anafilaksi ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir, serum hastalığı.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:
İdiyopatik ağır trombositopeni.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Alerjik granülomatöz anjiit (Churg Strauss sendromu).

Deri ve deri altı doku bozuklukları:
Saç dökülmesi.

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu ile ilişkili bozukluklar:
Artralji, miyalji, eklem şişmesi.

Diğer laboratuvar verileri
Klinik çalışmalar sırasında laboratuvardaki ilaç emniyeti parametrelerinde klinik öneme sahip değişiklikler meydana geldiğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Doz aşımı görülen bir olgu bildirilmemiştir. XOLAIR'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.

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, rekombinant DNA türevi, insan monoklonal antikorudur. Bu antikor; IgG1 kappa yapısındadır; ana iskeleti insan kökenli olup IgE'ye bağlanan komplementer-belirleyici bölgeleri kemirgen ana antikorundan köken almaktadır.

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 hücresel 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 kaşıntısı ve akıntısı, göz yaşarması ve kaşıntısı gibi belirtilere ve semptomlara katkıda bulunur.

Omalizumab, IgE'ye bağlanır ve bu immünoglobülinin yüksek affiniteli IgE reseptörlerine (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 XOLAIR ile tedavi edilen hastalarda bir alerjen ile stimulasyonu takiben bazofillerden *in vitro* histamin salıverilmesi yaklaşık %90 azalmaktadır.

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 öncesindekinin 5 katı daha yüksek bulunmuştur. XOLAIR 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, XOLAIR tedavisinin durdurulmasından sonra 1 yıla varan süreler boyunca tedavi öncesindeki değerlere dönmemiştir.

Klinik deneyimler:

Erişkinler ve ergenler (12 yaş ve üzeri):
XOLAIR'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 allerjik 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 allerjik 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 ekspiratuar akım) ölçümü, gündüz ve gece semptomları, kurtarma ilacı kullanımı, spirometri ve alevlenmeler hekim tarafından göz önüne alınmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, beş çalışmada da plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, XOLAIR ile tedavi edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bölümünde belirgin iyileşme ya da tam kontrol sağlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Omalizumabın farmakokinetiği, alerjik astımı olan ergen ve erişkin hastalarda incelenmiştir.

Emilim:
Omalizumabın, subkutan uygulama sonrası, ortalama mutlak biyoyararlanımı 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, sıfırıncı 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.

Dağılım:
Omalizumab *in vitro* olarak, IgE ile sınırlı boyutta kompleksler~~in~~ 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 görünür dağılım hacmi, 78 ± 32 ml/kg olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:
Karaciğer yoluyla metabolize edilir. IgG, retiküloendotelyal sistem (RES) ve endotel hücreler tarafından parçalanır.

Eliminasyon:
Omalizumab klerensi, IgG klerensi prosesine uyar, ayrıca hedef ligandı olan IgE ile bağlanarak kompleks oluşturması da, omalizumabın eliminasyon yollarındandır. IgG'nin karaciğerdeki eliminasyonunda bu immünoglobülin, retiküloendotelyal sistem (RES) ve endotel hücrelerinde parçalanır. Değişikliğe uğramamış IgG safra ile de atılır.. Farelerde ve maymunlarda yapılan çalışmalarda omalizumab:IgE kompleksleri, retiküloendotelyal sistemdeki Fcγ reseptörleriyle etkileşime girerek ve IgG klerensinden genellikle daha hızlı bir şekilde elimine edilmiştir. Omalizumabın astım hastalarındaki eliminasyon yarılanma-ömrü ortalama 26 gündür ve günlük sanal klerensin ortalama 2.4 ± 1.1 mL/kg olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca, vücut ağırlığının iki katına çıkması görünür klerensi de yaklaşık ikiye katlamıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Omalizumab, 0.5 mg/kg'ı aşan dozlarda lineer farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda elde edilmiş farmakokinetik veya farmakodinamik veriler mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
XOLAIR'in 12 yaşından daha küçük çocuklarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle bu yaş grubundaki hastalarda XOLAIR'in kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
XOLAIR'in 65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılması konusundaki tecrübeler sınırlıdır ama yaşlı hastalardaki dozun, gençlerdekinden farklı olması gerektiğine dair hiçbir kanıt yoktur.

Yaş, Irk/Etnik köken, Cinsiyet:
XOLAIR'in popülasyon farmakokinetiği, demografik özelliklerin etkilerini değerlendirmek amacıyla analiz edilmiş ve eldeki sınırlı verilerin analizi; 6-76 arasında değişen yaş sınırları içerisinde, ırka, etnik kökene veya cinsiyete göre doz ayarlamasına ihtiyaç bulunmadığı izlenimi vermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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 karşılaşılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bileşenler	Flakon başına düşen nominal miktar (mg)	1.2 ml sulandırılmış bitmiş ürün başına boşaltılan nominal miktar (mg)
L-Histidin HCl monohidrat	2.8	2.1
L-Histidin	1.8	1.3
Sükroz	145.5	108.0
Polisorbat 20	0.5	0.4
Azot	-	-
Enjeksiyonluk Su	-	1.2
Toplam miktar	5.0 mL (liyofilizasyondan once)	1.2 ml (liyofilizasyondan sonra)

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

6.2. Geçimsizlikler

XOLAIR, 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 (2ºC-8ºC arasında) ve orijinal ambalajında muhafaza ediniz. Dondurmayınız. Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

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

XOLAIR enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakonlar 2ºC-8ºC arasında nakledilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Çözücü ampulü: 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.**

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

XOLAIR 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 alarak 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 tamamlanmasının ardından, yine dik durumdaki flakonu, yaklaşık her 5 dakikada bir dairesel hareketlerle çevirerek geriye kalmış olabilecek tozun erimesini sağlayın

   *Bazen tozun tamamen erimesi için 20 dakikadan daha uzun süre gerekir. Bu durumda 4. basamağı, çözeltinin içerisinde jele benzer herhangi bir partikül kalmayıncaya kadar tekrarlayın.

   Toz tamamen eriyince, solüsyonun içerisinde, jele benzer partiküller kalmamış olmalıdır. Flakonun kenarında küçük kabarcıkların veya köpük bulunması kabul edilebilir. Kullanıma hazır çözelti, berrak ya da hafif opaktır. Yabancı partiküller varsa, çözeltiyi kullanmayın.

5. Çözeltinin tıpaya 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) XOLAIR vardır. 75 mg'lık uygulama için 0,6 ml uygulanmalıdır.

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

XOLAIR® 150 mg Enjeksiyonluk Çözelti için Toz içeren Flakon; tek kullanımlık flakon içerisindedir ve antibakteriyel koruyucu içermez. Kullanıma hazır çözeltinin 2ºC-8ºC arasında 8 saat, 30ºC'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, 2ºC-8ºC arasında 8 saati aşmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul
Tel no: 0216 482 47 77
Faks no:0216 482 42 06

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: