

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMLYCLO 75 mg/0,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Omalizumab 75 mg (0,5 mL'de 75 mg).

Omalizumab, Çin hamster yumurtalık (ÇHY) memeli hücre dizisinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir hümanize monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Bu tıbbi ürün, çözeltinin 1 mL'sinde 40 mg polisorbat 20 (E 432) içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Bir kullanıma hazır enjektör içerisinde; berrak ile opak arası görünüme sahip, renksiz ile soluk kahverengimsi - sarı renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik astım

OMLYCLO erişkinlerde, adölesanlarda ve çocuklarda (6 - <12 yaş arası) endikedir.

OMLYCLO tedavisi sadece kanıtlanmış IgE (immünoglobülin E) aracılı astımı olan hastalarda düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Erişkinler ve adölesanlar (12 yaş ve üzeri):

OMLYCLO, perennial aeroalerjenlere duyarlılığı pozitif deri testi veya *in vitro* testler ile gösterilmiş ve akciğer fonksiyonları kısıtlı ($FEV_1 < \%80$), serum IgE düzeyi 30-1500 IU olan; günlük yüksek doz inhaler kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonist kullanmasına rağmen sık gündüz semptomları veya gece uyanmaları yaşayan ve birden fazla belgelenmiş ağır astım alevlenmesi bulunan ağır persistan alerjik astımı olan hastalarda astım kontrolünü iyileştirmek için ek tedavi olarak endikedir.

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

Çocuklar (6- <12 yaş arası):

OMLYCLO, bir perennial aeroalerjene karşı pozitif deri testi veya *in vitro* reaktivitesi olan perennial aeroalerjenlere duyarlılığı pozitif deri testi veya *in vitro* testler ile gösterilmiş ve ayrıca, günlük yüksek doz inhaler kortikosteroid artı uzun etkili inhaler beta2-agonistleri ile tedavisine rağmen sık gündüz semptomları veya gece uyanmaları yaşayan ve birden fazla belgelenmiş ağır astım alevlenmesi bulunan ağır persistan alerjik astımı olan hastalarda astım kontrolünü iyileştirmek için ek tedavi olarak endikedir.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

OMLYCLO, intranasal kortikosteroidler ile tedavinin yeterli hastalık kontrolü sağlamadığı şiddetli NP'li KRS'li erişkinlerin (18 yaş ve üzeri) tedavisi için intranasal kortikosteroidlere ek bir tedavi olarak endikedir.

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ)

OMLYCLO (omalizumab), H1 antihistaminik tedaviye yetersiz yanıt veren erişkin ve adölesan (12 yaş ve üzeri) hastalarda kronik spontan (idiyopatik) ürtiker tedavisi için ek tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Yalnızca subkütan uygulama içindir. İntravenöz veya intramüsküler yolla uygulanmaz. OMLYCLO tedavisi, ağır persistan astım, nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) veya kronik spontan (idiyopatik) ürtiker tanı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Alerjik astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

Alerjik astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit için doz belirlenmesinde, aynı doz ilkeleri izlenir. Bu durumlar için uygun OMLYCLO dozu ve sıklığı, tedavinin başlangıcından önce ölçülen başlangıç IgE düzeyleri (IU/mL) ve vücut ağırlığı (kg) ile belirlenir. Bu ölçüm sonuçlarına göre, her uygulamada 1-4 enjeksiyonla 75-600 mg OMLYCLO verilmesi gerekebilir.

IgE düzeyi 76 IU/mL'den daha düşük olan alerjik astımlı hastaların fayda sağlama olasılığı daha düşük olmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Reçeteyi yazan hekim, tedavi başlamadan önce 76 IU/mL'den daha düşük IgE'ye sahip yetişkin ve adölesan hastaların (12 yaş ve üzeri) ve 200 IU/mL'den daha düşük IgE'ye sahip çocuk hastaların (6 - <12 yaş arası) bir perennial alerjene kesin *in vitro* reaktivite (RAST) verdiğinden emin olmalıdır.

Uygulanacak dozun, uygulama sıklığının, her uygulamada kullanılacak enjektör ve enjeksiyon sayısı ile toplam enjeksiyon hacminin belirlenmesi için aşağıdaki tablolara bakınız.

Dönüşüm çizelgesi için Tablo 1'e ve 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 OMLYCLO verilmemelidir. Önerilen maksimum doz her iki haftada bir 600 mg omalizumab'dır.

Tablo 1 Belirlenen dozun her uygulamada kullanılacak kullanıma hazır enjektör sayısına, enjeksiyon sayısına ve toplam enjeksiyon hacmine dönüştürülmesi

Doz (mg)	Enjektör sayısı		Enjeksiyon sayısı*	Toplam enjeksiyon hacmi (mL)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tablo 2 Her 4 Haftada Bir Uygulama

Her 4 haftada bir subkütan enjeksiyonla verilecek olan OMLYCLO dozları (doz başına miligram)

Başlangıç taki 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						
>700–800										
>800–900										
>900– 1000										
>1000– 1100										

**2 HAFTADA BİR UYGULAMA
için
bkz. Tablo 3**

*30 kg'ın altındaki vücut ağırlıkları, nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) için önemli çalışmalarda incelenmemiştir.

Tablo 3 Her 2 Haftada Bir Uygulama

Her 2 haftada bir subkütan enjeksiyonla verilecek OMLYCLO dozları (doz başına miligram)

	Vücut ağırlığı (kg)									
Başlangıç IgE'si (IU/mL)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	4 HAFTADA BİR UYGULAMA için									
>100-200	bkz. Tablo 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			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	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						

*30 kg'm altındaki vücut ağırlıkları, nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) için önemli çalışmalarda incelenmemiştir.

Tedavi süresi, hastaların izlenmesi ve doz ayarlanması

Alerjik astım

OMLYCLO, uzun süreli tedavide kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. Klinik çalışmalar, OMLYCLO tedavisinin etkililik göstermesi için en az 12-16 hafta süre gerektiğini göstermiştir. OMLYCLO tedavisine başladıktan 16 hafta sonra hastalar sonraki enjeksiyonlar uygulanmadan önce tedavi etkililiği açısından doktorları tarafından değerlendirilmelidir. 16 haftalık zaman noktasından sonra veya sonraki durumlarda OMLYCLO'ya devam etme kararı, genel astım kontrolünde belirgin bir iyileşme görülüp görülmediğine dayanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1, Hekimin genel tedavi etkililiği değerlendirmesi).

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

NP'li KRS için yapılan klinik çalışmalarda, 4 haftada nazal polip skorunda (NPS) ve nazal konjesyon skorunda (NKS) değişiklikler gözlenmiştir. Devam eden tedaviye duyulan ihtiyaç, hastanın hastalık ciddiyetine ve semptom kontrol düzeyine göre periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Alerjik astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

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 düzeyinden faydalanılır. OMLYCLO 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).

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ)

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

Reçete eden hekimlerin, tedavi devamının gerekip gerekmediğini periyodik olarak değerlendirmesi önerilir.

Bu endikasyonda 6 ayın ötesindeki uzun süreli tedavi ile ilgili klinik çalışma deneyimi kısıtlıdır.

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 endotelyal sistem (RES) sorumlu olduğundan, bunun böbrek ya da karaciğer bozukluğu ile değişmesi beklenmez. Belirli bir doz ayarlaması önerilmiyor olsa da, OMLYCLO bu hastalarda dikkatli uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Alerjik astımda, OMLYCLO'nun 6 yaşından daha küçük hastalarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Veri mevcut değildir. Bu nedenle, bu yaş grubundaki hastalarda OMLYCLO'nun kullanımı önerilmez.

Nazal polipli kronik rinosinüzitte (NP'li KRS), OMLYCLO'nun 18 yaşından daha küçük hastalarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.

KİÜ'de OMLYCLO'nun 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üstü):

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

Uygulama şekli:

OMLYCLO, sadece subkütan uygulanır. İntravenöz ya da intramüsküler yoldan uygulanmaz.

İstenilen doza ulaşılması için birden fazla enjeksiyon gerekliyse, iki veya daha fazla enjeksiyon bölgesine bölünmelidir (Tablo 1).

Eğer hekim uygun olduğuna karar verirse, bilinen bir anafilaksi öyküsü bulunmayan hastalar, 4. dozdan itibaren OMLYCLO'yu kendi kendine enjekte edebilir veya OMLYCLO, hastadan sorumlu kişi tarafından da enjekte edilebilir (bkz. Bölüm 4.4). Hasta veya hastadan sorumlu kişi, doğru enjeksiyon tekniği ve ciddi alerjik reaksiyonların erken belirti ve semptomlarının tanınması konusunda eğitilmiş olmalıdır.

Hastalara veya hastadan sorumlu kişilere, kullanma talimatında verilen talimatlara uygun olarak, OMLYCLO'nun tam miktarını enjekte etmeleri konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

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

Genel

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

Omalizumab, hiperimmünoglobülin E sendromu veya alerjik bronkopulmoner aspergillozis vakalarında ya da atopik dermatit, alerjik rinit ya da besin alerjisi ile provoke olan anafilaktik reaksiyonların önlenmesinde araştırılmamıştır. Omalizumab bu durumların tedavisi için endike değildir.

Omalizumab tedavisi otoimmün hastalığı olan hastalarda, immün kompleks aracılığıyla gelişen sağlık sorunlarında ya da böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2). Omalizumabın bu gibi hasta popülasyonlarında ihtiyatla kullanılması gerekir.

Alerjik astım veya NP'li KRS'de omalizumab tedavisine başlandıktan sonra sistemik veya inhaler kortikosteroidler aniden kesilmemelidir. Kortikosteroidler, doğrudan hekim gözetiminde ve kademeli olarak azaltılmalıdır.

İmmün sistem bozuklukları

Tip 1 alerjik reaksiyonlar

Omalizumab alırken, uzun bir tedavi süresinden sonra bile, anafilaksi ve anafilaktik şok dahil olmak üzere tip I lokal veya sistemik alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bu reaksiyonların çoğu, omalizumabın ilk ve sonraki enjeksiyonlarından 2 saat sonra meydana gelmiştir, fakat bazıları enjeksiyondan 2 saat sonra ve hatta 24 saat sonra başlamıştır. Anafilaktik reaksiyonların çoğu omalizumabın ilk 3 dozunda görülmüştür. Bu nedenle, ilk 3 doz bir sağlık uzmanı tarafından veya bir sağlık uzmanının gözetimi altında uygulanmalıdır. Omalizumab ile ilgisi olmayan bir anafilaksi öyküsü, omalizumab uygulamasını takiben anafilaksi için bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle, bilinen anafilaksi öyküsü olan hastalarda omalizumab, bir sağlık uzmanı tarafından uygulanmalıdır ve bu sağlık uzmanının elinin altında, omalizumab uygulamasını takiben hemen kullanılabileceği, anafilaktik reaksiyonların tedavisine yönelik tıbbi ürünler bulunmalıdır. Anafilaktik veya diğer ciddi alerjik reaksiyonlar meydana gelirse, omalizumab uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Hastalar bu tür reaksiyonların mümkün olduğu ve alerjik reaksiyonlar meydana geldiği takdirde derhal tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Klinik çalışmalarda az sayıda hastada omalizumaba karşı antikor gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Anti-omalizumab antikorlarının klinikle ilişkisi yeterli anlaşılmamıştır.

Serum hastalığı

Gecikmiş tip III aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan serum hastalığı ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, omalizumab dahil hümanize monoklonal antikorlar ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Öne sürülen patofizyolojik mekanizma omalizumaba karşı antikor gelişimine bağlı immün kompleks oluşumunu ve birikimini içerir. Reaksiyon tipik 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 lenfadenopati'dir. Antihistaminikler ve kortikosteroidler, bu hastalığın önlenmesi ya da tedavisi için yararlı olabilir. Hastalara, herhangi bir şüpheli belirtiyi bildirmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Churg-Strauss sendromu ve hipereozinofilik sendrom

Ağır astım hastalarında seyrek olarak, her ikisi de genellikle sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen, sistemik hipereozinofilik sendrom ya da alerjik eozinofilik granülomatöz 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 bağılı 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 (helminth) enfeksiyonları

IgE, bazı helminth enfeksiyonlarına verilen immünolojik yanıt sürecinde yer alabilir. Helminth enfeksiyonları bakımından kronik yüksek riske sahip hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışma, enfeksiyon hızında omalizumab ile hafif bir artış olduğunu, ancak enfeksiyonun seyrinin, şiddetinin ve tedaviye verdiği yanıtın değişmediğini göstermiştir. Helminth enfeksiyon hızı, bu gibi enfeksiyonları saptamak için tasarlanmamış olan tüm klinik program boyunca 1.000'de 1'den azdı. Ancak özellikle helminth enfeksiyonlarının endemik olduğu yerlere seyahat edildiğinde yüksek helminth enfeksiyon riskine sahip hastalarda önlem alınmalıdır. Önerilen anti-helminthik tedaviye yanıt alınmazsa omalizumab tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bilinen etkiye sahip yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her bir kullanıma hazır enjektör içinde 0,20 mg polisorbata 20 (E 432) içerir, bu 0,40 mg/mL'ye eşdeğerdir. Polisorbata alerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Polisorbata alerjisi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

IgE bazı helminth enfeksiyonlarında immünolojik yanıtta yer alabileceğinden omalizumab, helminthik veya diğer parazitik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan tıbbi ürünlerin etkililiğini dolaylı yoldan azaltabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sitokrom P450 enzimleri, effluks pompaları ve proteinlere bağlanma mekanizmaları omalizumabın klirensinde rol oynamadığından, ilaç-ilaç etkileşimleriyle karşılaşılma olasılığı çok azdır. Omalizumabın diğer ilaçlarla ve aşılarla etkileşimi araştırılmamıştır. Astım, NP'li KRS ya da KİÜ tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların omalizumabla etkileşime girmesinin beklenmesini gerektiren farmakolojik bir neden söz konusu değildir.

Alerjik astım

Klinik çalışmalarda omalizumab genellikle; inhaler ve oral kortikosteroidlerle, kısa veya uzun etkili inhaler beta agonistleriyle, lökotrien modifiye edicilerle, teofilinlerle ve oral antihistaminiklerle birlikte kullanılmıştır. Omalizumabın güvenliliğinin, yaygın kullanılan diğer astım ilaçlarına bağılı olarak değiştiğine dair bulgu yoktur. Omalizumabın spesifik immünoterapi (hipo-sensitizasyon tedavisi) ile birlikte kullanılması konusunda veriler sınırlıdır. Omalizumabın spesifik immünoterapi ile bir arada uygulandığı bir klinik çalışmada, spesifik immünoterapi ile kombinasyon halindeki omalizumabın güvenliliği ve etkililiğinin tek başına omalizumab ile gözlenenden farklı olmadığı bulunmuştur.

Nazal polipli kronik rinozinüzit (NP'li KRS)

Klinik çalışmalarda omalizumab, protokole göre intranazal mometazon spreyi ile birlikte kullanılmıştır. Yaygın olarak kullanılan diğer tıbbi ürünler arasında diğer intranazal kortikosteroidler, bronkodilatörler, antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri, adrenerjikler/ semptomimetikler ve lokal nazal anestezikler yer almaktadır. Omalizumabın güvenliliğinin, yaygın kullanılan diğer tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıyla değiştiğine dair hiçbir gösterge yoktur.

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ)

KİÜ ile ilgili klinik çalışmalarda, omalizumab antihistaminikler (anti-H1, anti-H2) ve lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA'lar) ile birlikte kullanılmıştır. Alerjik astımda bilinen güvenlilik 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).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

KİÜ klinik çalışmalarında omalizumabın antihistaminikler (anti-H1, anti-H2) ve LTRA'lar ile birlikte kullanan 12-17 yaş arası bazı hastalar yer almıştır. 12 yaşın altındaki çocuklarda herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalı, eğer hamile kalmaya karar verirlerse hekimlerine danışmalıdır. Omalizumabın doğum kontrol yöntemleri ile bilinen bir etkileşimi yoktur.

Gebelik dönemi

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.

Gebelik kayıt sistemine ve pazarlama sonrası spontan raporlara dayanılarak, gebe kadınlar (300-1.000 arası gebelik sonucu) ile ilgili orta düzeyde veri, malformasyon veya fetüs/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir. Omalizumaba maruz kalan astımı olan 250 gebe kadına yönelik prospektif gebelik kayıt çalışması (EXPECT), majör konjenital anomalilerin prevalansının EXPECT grubu ile hastalık eşleşmeli (orta ve ağır astım) hastalar arasında benzer olduğunu (%8,1'e karşı %8,9) göstermiştir. Küçük örneklem büyüklüğü ve randomize olmayan tasarım dahil olmak üzere çalışmanın metodolojik sınırlamaları, verilerin yorumlanmasına etki edebilir.

Omalizumab plasenta bariyerinden geçer. Ancak, hayvan çalışmaları üreme toksisitesi ile ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Omalizumab insan dışı primatlarda kan trombositlerinde yaşa bağlı düşüşler ile ilişkilendirilmiş olup yavru hayvanlarda duyarlılığın daha fazla olduğu saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Eğer klinik olarak ihtiyaç duyulursa, gebelikte omalizumab kullanımı düşünülebilir. Omalizumab gebelik sırasında yalnızca mutlaka gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

İmmünoglobulinler G (IgG'ler) anne sütünde bulunur ve bu nedenle omalizumabın anne sütünde bulunması beklenir. İnsan dışı primatlardaki mevcut veriler, omalizumabın süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik sırasında ve emzirme yoluyla omalizumaba maruz kalan 154 bebeğin incelendiği EXPECT çalışması, emzirilen bebek üzerinde yan etkiler olduğunu göstermemiştir. Küçük örneklem büyüklüğü ve randomize olmayan tasarım dahil olmak üzere çalışmanın metodolojik sınırlamaları, verilerin yorumlanmasına etki edebilir.

Oral olarak verildiğinde, immünoglobulin G proteinleri bağırsak proteolizine uğrar ve zayıf biyoyararlanıma sahiptir. Emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde herhangi bir etki beklenmemektedir. Sonuç olarak, klinik olarak ihtiyaç duyulursa, emzirme sırasında omalizumaba kullanımı düşünülebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Omalizumab için insan fertilite verileri mevcut değildir. İnsan dışı primatlarda çiftleşme çalışmaları da dahil olmak üzere spesifik olarak tasarlanmış preklinik fertilite çalışmalarında, 75 mg/kg'a kadar olan doz düzeylerinde omalizumabla yapılan tekrarlı doz uygulamasını takiben erkek ya da dişi fertilitesinde bozulma gözlenmemiştir. Ayrıca, ayrı klinik dışı genotoksisite çalışmalarında genotoksik etki gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Omalizumabın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir derecede bir etkiye sahiptir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Alerjik astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

Güvenlilik profilinin özeti

Erişkinler ile 12 yaş ve üzeri adölesanlardaki klinik çalışmalar sırasında en fazla bildirilmiş olan advers reaksiyonlar; enjeksiyon yerinde gelişen ağrı, şişlik, eritem ve kaşıntı dahil enjeksiyon yeri reaksiyonlarıyla baş ağrısıdır. 6 ila <12 yaş arası çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda, en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, ateş ve üst karın ağrısı olmuştur. Bunların neredeyse tümü hafif ya da orta şiddette olmuştur. NP'li KRS'li 18 yaş ve üzeri hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, baş dönmesi, artralji, üst karın ağrısı ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır.

Advers reaksiyonların tablolastırılmış listesi

Klinik çalışmalarda, omalizumab ile tedavi edilen toplam alerjik astım ve NP'li KRS ilaç güvenliliği popülasyonunda bildirilen advers olaylar, MedDRA sistemi organ sınıfına ve sıklık derecelerine göre Tablo 4'de listelenmiştir.

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.

Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: 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 $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$). Pazarlama sonrası dönemde raporlanan reaksiyonlar sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak listelenmiştir.

Tablo 4 Alerjik astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit'te advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan:	Farenjit
Seyrek:	Parazit enfeksiyonları
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor:	Şiddetli vakalar dahil idiyopatik trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Seyrek:	Anafilaktik reaksiyon ve diğer ciddi alerjik durumlar, anti-omalizumab antikor gelişimi
Bilinmiyor:	Serum hastalığı; ateş ve lenfadenopatiyi kapsayabilir
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş ağrısı*
Yaygın olmayan:	Senkop, parestezi, uyku hali, baş dönmesi [#]
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Postüral hipotansiyon, flushing (boyunun üst bölgesinde, yüzde kızarıklık)
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Alerjik bronkospazm, öksürük
Seyrek:	Larenks ödemi
Bilinmiyor:	Alerjik granüloamatöz vaskülit (örn, Churg-Strauss sendromu)
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın:	Üst karın ağrısı ^{**,#}
Yaygın olmayan:	Bulantı, ishal, dispepsi belirti ve bulguları
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Fotosensitivite, ürtiker, deri döküntüsü, kaşıntı
Seyrek:	Anjiyoödem
Bilinmiyor:	Alopesi
Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları	

Yaygın:	Artralji †
Seyrek:	Sistemik lupus eritematozus (SLE)
Bilinmiyor:	Miyalji, eklemlerde şişlik
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Pireksi**
Yaygın:	Şişlik, eritem, ağrı, kaşıntı gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları
Yaygın olmayan:	Gribe benzer hastalık, kollarda şişme, kilo artışı, halsizlik

*: 6 - <12 yaş arası çocuklarda çok yaygın

** : 6 - <12 yaş arası çocuklarda

: Nazal polip çalışmalarında yaygın

† : Alerjik astım çalışmalarında bilinmiyor

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ)

Güvenlilik profilinin özeti

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. Bunlardan, 12 haftaya kadar 412 hasta ve 24 haftaya kadar 333 hasta 300 mg dozda tedavi edilmiştir.

Advers reaksiyonların tablolatırılmış listesi

KİÜ endikasyonunda, dozaj ve tedavi popölasyonlarındaki (önemli derece farklı risk faktörlerine, komorbiditelere, eş zamanlı ilaç kullanımına ve yaşa [örn. astım çalışmalarında 6-12 yaş çocuklar yer almıştır] bağlı) farklılıklardan kaynaklanan istenmeyen etkiler ayrı bir tablo (Tablo 5) ile listelenmektedir.

Üç birleştirilmiş Faz III çalışmada 300 mg doz ile bildirilen istenmeyen etkiler ((tıbbi incelemeden sonra) herhangi bir tedavi grubunda hastaların $\geq 1\%$ inde meydana gelen olaylar ve herhangi bir omalizumab tedavi grubunda plasebo grubuna göre $\geq 2\%$ daha yüksek sıklıkta meydana gelen olaylar) Tablo 5'te listelenmektedir. Sunulan istenmeyen etkiler 12 haftalık ve 24 haftalık tedavi periyotlarında tanımlananlar şeklinde iki gruba bölünmüştür.

MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers reaksiyonlar sıklığına göre sıralanmaktadır; en sık gözlenen reaksiyonlar ilk olarak listelenmektedir.

Her bir yan etki için karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki kurala göre belirlenir: 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 $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 5 300 mg omalizumabda birleştirilmiş KIÜ güvenlik veri tabanından (1. gün ila 24. hafta) advers reaksiyonlar

12 hafta	Birleştirilmiş 1, 2 ve 3. Omalizumab çalışmaları		Sıklık kategorisi
	Plasebo N=242	300 mg N=412	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Sinüzit	5 (%2,1)	20 (%4,9)	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı	7 (%2,9)	25 (%6,1)	Yaygın
Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Artralji	1 (%0,4)	12 (%2,9)	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Enjeksiyon yeri reaksiyonları*	2 (%0,8)	11 (%2,7)	Yaygın
24 hafta	Birleştirilmiş 1 ve 3. Omalizumab çalışmaları		Sıklık kategorisi
	Plasebo N=163	300 mg N=333	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Üst solunum yolu enfeksiyonları	5 (%3,1)	19 (%5,7)	Yaygın

* Plaseboya göre %2'lik bir fark göstermemesine rağmen, tüm vakalar çalışma tedavisine bağlı olarak nedensel olarak değerlendirildiği için enjeksiyon bölgesi reaksiyonları dahil edilmiştir.

48 haftalık bir çalışmada, 81 KIÜ hastası her 4 haftada bir 300 mg omalizumab almıştır (bkz. Bölüm 5.1). KIÜ'de uzun-sürekli kullanımın güvenlik profili 24 hafta çalışmalarında gözlenen güvenlik profiline benzer olmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Bağırsıklık sistemi hastalıkları:

Detaylı bilgi için, bkz. Bölüm 4.4.

Anafilaksi:

Anafilaktik reaksiyonlar klinik çalışmalarda nadirdir. Bununla birlikte, güvenlik veritabanında yapılan kümülatif bir araştırmanın ardından pazarlama sonrası verilerde toplam 898 anafilaksi vakası tespit edilmiştir. Tahmini 566.923 hasta tedavi yılı maruziyetine dayanarak, bu yaklaşık %0,20 raporlama oranına karşılık gelmektedir.

Arteriyel tromboembolik olaylar (ATE):

Kontrollü klinik çalışmalarda ve gözlemsel bir çalışmanın ara analizleri sırasında, ATE'lerde sayısal bir dengesizlik gözlenmiştir. Birleşik (composite) sonlanım noktası ATE'nin tanımı 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, 1.000 hasta-yılı başına ATE oranı, omalizumab ile tedavi edilmiş hastalar için 7,52 (115/15.286 hasta-yılı) ve kontrol hastaları için 5,12 (51/9.963 hasta-yılı) 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 hafta ya da daha fazla süreli tüm randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmaları kapsayan birleştirilmiş (pooled) bir analizde, 1.000 hasta yılı başına ATE oranı omalizumab ile tedavi edilmiş hastalar için 2,69 (5/1.856 hasta-yılı) ve plasebo hastaları için 2,38 (4/1.680 hasta- yılı) olmuştur (oranların oranı 1,13, %95 güven aralığı 0,24-5,71).

Trombositler:

Klinik çalışmalarda az sayıda hastanın trombosit sayısı normal laboratuvar aralığının alt sınırından düşük olmuştur. Pazarlama sonrası dönemde ciddi vakaları da içeren izole idiyopatik trombositopeni olguları bildirilmiştir.

Parazit enfeksiyonları:

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

Sistemik Lupus Eritematozus:

Orta ila ağır astımı ve kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında sistemik lupus eritematozus (SLE) vakaları bildirilmiştir. SLE patogenezi iyi anlaşılmamıştır.

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

Omalizumabın 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 şüpheleniliyorsa, hasta anormal belirti ve semptomlar açısından izlenmelidir. Gerektiği şekilde tıbbi tedavi araştırılmalı ve başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: R03DX05

OMLYCLO bir biyobenzer üründür.

Alerjik astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

Etki mekanizması:

Omalizumab, insan immünoglobülin E (IgE)'ye selektif olarak bağlanan, rekombinant DNA türevi, insan monoklonal antikorudur ve IgE'nin bazofiller ve mast hücreleri üzerindeki FcεRI'e (yüksek affiniteli IgE reseptörü) bağlanmasını engeller, bu sayede alerjik olaylar dizisini tetikleyebilecek serbest IgE miktarını azaltır. Antikor; IgE'ye bağlanan insan aktif yapısal bölgelerini, fare ana antikorunun komplementer-belirleyici bölgeleriyle beraber içeren bir IgG kappadır.

Atopik deneklerin omalizumabla tedavisi, bazofillerin yüzeyindeki FcεRI reseptörlerinin belirgin azalmasıyla sonuçlanmıştır. Omalizumab, azalmış kan ve doku eozinofilleri ve innate (doğal), adaptive (edinilmiş) ve bağışıklık dışı hücreler tarafından salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13 dahil olmak üzere azalmış enflamatuvar mediyatörleriyle kanıtlandığı üzere IgE aracılı enflamasyonu inhibe eder.

Farmakodinamik etki:

Alerjik astım

Tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında omalizumab ile tedavi edilen hastalarda bir alerjen ile stimülasyonu takiben bazofillerden *in vitro* histamin salıverilmesi yaklaşık %90 azalmaktadır.

Alerjik astım hastalarındaki klinik çalışmalarda serumdaki serbest IgE düzeyleri ilk dozdan sonra bir saat içinde, doz bağımlı olarak azalmış ve dozlar arasında da düşük devam etmiştir. Omalizumab tedavisinin durdurulmasından bir yıl sonra IgE düzeyleri tedavi öncesindeki değerlere geri dönmüştür ve tıbbi ürünün vücuttan temizlenmesinden sonra IgE düzeylerinde rebound gözlenmemiştir.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

NP'li KRS hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, omalizumab tedavisi, alerjik astımı olan hastalarda gözlemlenenle benzer ölçüde, serumdaki serbest IgE düzeylerinde bir azalmaya (yaklaşık %95) ve serum total IgE düzeylerinde bir artışa yol açmıştır. Serbest IgE'ye göre daha yavaş eliminasyon hızına sahip omalizumab-IgE komplekslerinin oluşması nedeniyle serumdaki total IgE seviyeleri artmıştır.

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ)

Etki mekanizması:

Omalizumab, insan immünoglobülin E (IgE)'ye selektif olarak bağlanan, rekombinant DNA türevi, insan monoklonal antikorudur ve serbest IgE düzeylerini düşürür. Antikor; IgE'ye bağlanan insan aktif yapısal bölgelerini, fare ana antikorunun komplementer-belirleyici bölgeleriyle beraber içeren bir IgG kappadır. Bunun sonucunda, hücreler üzerindeki IgE reseptörlerinin (FcεRI) sayısı azalır (down regulasyonu). Bunun KİÜ semptomlarında bir iyileşme ile nasıl sonuçlandığı tam olarak

anlaşılmamıştır.

Farmakodinamik etki:

KİÜ hastaları üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, maksimum serbest IgE baskılanması ilk subkütan 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. Omalizumab tedavisinin bırakılmasından sonra, 16 haftalık tedavisiz takip dönemi boyunca tedavi öncesi düzeylere doğru serbest IgE düzeyleri artmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Alerjik Astım

Erişkinler ve 12 yaş ve üzeri adölesanlar:

Omalizumabın etkililik ve güvenliliği, yüksek dozda inhaler kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonisti kullanımına rağmen astım semptomlarının kontrolü yetersiz olan ve azalmış akciğer fonksiyonuna (FEV₁ %40-80 öngörülen) sahip 12-79 yaşındaki 419 ağır alerjik astım hastasını içeren 28 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada (çalışma 1) gösterilmiştir. Seçilen hastalar önceki yılda yüksek dozda inhaler kortikosteroid ve uzun etkili bir beta2-agonist ile kesintisiz tedaviye rağmen sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren çok sayıda astım alevlenmeleri yaşamış ya da ağır astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılmış veya acil servise başvurmuştur. Subkütan omalizumab veya plasebo >1,000 mikrogram beklometazon dipropiyonat (veya eşdeğeri) artı uzun etkili bir beta2-agoniste ilave tedavi olarak uygulanmıştır. Oral kortikosteroid teofilin ve lökotrien modifiye edici idame tedavilerine izin verilmiştir (sırasıyla hastaların %22, %27 ve %35'i).

Sistemik kortikosteroidlerle tedavi gerektiren astım alevlenmelerinin oranı birincil sonlanım noktasıdır. Omalizumab astım alevlenmelerinin oranını %19 azaltmıştır (p = 0,153). Omalizumab lehine istatistiksel anlam (p<0,05) gösteren ilave değerlendirmeler ağır alevlenmeler (hastanın akciğer fonksiyonunun kendi en iyi değerinin %60 altına azaldığı ve sistemik kortikosteroid gerektiren) ve astımla ilişkili acil servis başvurularında (hastaneye yatırılma, acil servis ve planlı olmayan doktor vizitlerinden oluşur) azalmalar ve hekimin genel tedavi etkililiği değerlendirmesi, Astımla ilişkili Yaşam Kalitesi (AQL), astım semptomları ve akciğer fonksiyonunda iyileşmeleri içermiştir.

Bir alt grup analizinde, tedavi öncesi total IgE değeri ≥ 76 IU/mL olan hastaların omalizumabdan klinik olarak anlamlı bir fayda elde etme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma 1'deki bu hastalarda omalizumab astım alevlenmeleri oranını %40 azaltmıştır (p = 0,002). Ayrıca omalizumab ağır astım programında toplam IgE ≥ 76 IU/mL popülasyonunda daha fazla hasta klinik olarak anlamlı yanıtlar elde etmiştir. Tablo 6'da çalışma 1 popülasyonunun bulguları yer almaktadır.

Tablo 6 Çalışma 1'in bulguları

	Tam çalışma 1 popülasyonu	
	Omalizumab N=209	Plasebo N=210
Astım alevlenmeleri		
28 haftalık periyot başına oran	0,74	0,92
% azalma, oran için p-değeri	%19,40, p=0,153	
Ağır astım alevlenmeleri		
28 haftalık periyot başına oran	0,24	0,48
% azalma, oran için p-değeri	%50,10, p=0,002	
Acil servis ziyaretleri		
28 haftalık periyot başına oran	0,24	0,43
% azalma, oran için p-değeri	%43,90, p=0,038	
Hekimin genel değerlendirmesi		
% yanıt veren*	%60,50	%42,80
p-değeri**	<0,001	
AQL iyileşmesi		
≥0,5 iyileşme görülen hasta yüzdesi	% 60,80	%47,80
p-değeri	0,008	

* belirgin iyileşme veya tam kontrol

** genel değerlendirme dağılımı için p-değeri

AQL: astımla ilgili yaşam kalitesi

Çalışma 2'de çalışma 1'deki popülasyonla eşleştirilmiş 312 ağır alerjik astım hastasından oluşan bir popülasyonda omalizumabın etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu açık etiketli çalışmada omalizumab ile tedavi tek başına güncel astım tedavisine kıyasla klinik olarak anlamlı astım alevlenmesi oranında %61 azalmaya yol açmıştır.

1.722 yetişkin ve adolesanda 28 ila 52 haftalık dört ilave büyük plasebo kontrollü destekleyici çalışmada (çalışma 3, 4, 5, 6) ağır persistan astımı olan hastalarda omalizumabın etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Çoğu hasta yetersiz düzeyde kontrol edilmekle birlikte çalışma 1 veya 2'deki hastalardan daha az eşzamanlı astım tedavisi görmektedir. Çalışma 3-5'de birincil sonlanım noktası olarak alevlenme kullanılırken, çalışma 6'da başlıca inhaler kortikosteroidden kurtulma değerlendirilmiştir.

Çalışma 3, 4 ve 5'de omalizumab ile tedavi edilen hastalar astım alevlenmelerinde plaseboya kıyasla sırasıyla %37,5 (p=0,027), %40,3 (p<0,001) ve %57,6 (p<0,001) azalma sağlamıştır.

Çalışma 6'da plasebo grubuna (%45,8) kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde (p<0,05) daha fazla sayıda omalizumab kullanan ağır alerjik astım hastası (%60,3), astım kontrolünde bozulma olmaksızın flutikazon dozlarını ≤500 mikrogram/güne azaltabilmiştir.

Yaşam kalitesi skorları Juniper Astımla İlişkili Yaşam Kalitesi Anketi kullanılarak ölçülmüştür. Altı çalışmanın tümü için plasebo veya kontrol grubuna karşı omalizumab hastaları için yaşam kalitesi skorlarında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür.

Hekimin genel tedavi etkililiği değerlendirmesi:

Hekimin genel değerlendirmesi tedaviden sorumlu hekim tarafından yürütülen kapsamlı bir astım kontrolü ölçümü olarak yukarıdaki çalışmaların beşinde yürütülmüştür. Hekim PEF (pik ekspiratuar

akış), gündüz ve gece semptomları, kurtarma ilacı kullanımı, spirometri ve alevlenmeleri dikkate alabilmiştir. Beş çalışmanın tümünde plasebo hastalarına kıyasla omalizumab ile tedavi edilen anlamlı olarak daha yüksek oranda hastanın astımlarında belirgin bir iyileşme veya tam kontrol sağladıkları sonucuna varılmıştır.

6 - <12 yaş arası çocuklar

Omalizumabın 6 - <12 yaş grubundaki güvenlilik ve etkililiği için primer destek randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmadan (çalışma 7) gelmektedir.

Çalışma 7, yüksek doz inhaler kortikosteroidler (≥ 500 µg/gün flutikazon eşdeğeri) ile birlikte uzun etkili beta agonist ile tedavi edilmiş, mevcut endikasyonda tanımlanan belirli bir hasta alt grubunu (n=235) içeren plasebo kontrollü bir çalışmadır.

Klinik açıdan anlamlı bir alevlenme, araştırmacı tarafından klinik olarak değerlendirildiği üzere, astım semptomlarında, en az 3 gün süreyle başlangıç inhaler kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılması ve/veya en az 3 gün süreyle kurtarma sistemik (oral veya intravenöz) kortikosteroidlerle tedavi gerektiren kötüleşme olarak tanımlanmıştır.

Yüksek doz inhaler kortikosteroid kullanan spesifik hasta alt grubunda, omalizumab grubunun, plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bir klinik açıdan anlamlı astım alevlenme oranına sahip olduğu görülmüştür. 24. haftada, tedavi grupları arasında oranlar açısından fark, omalizumab hastaları için plaseboya göre %34'lük (oran oranı 0,662, p = 0,047) bir azalmayı temsil etmiştir. 28 haftalık ikinci çift kör tedavi döneminde, tedavi grupları arasında oranlar açısından fark, omalizumab hastaları için plaseboya göre %63'lük (oran oranı 0,37, p<0,001) bir düşüşü temsil etmiştir.

52 haftalık çift kör tedavi dönemi sırasında (24 haftalık sabit doz steroid fazı ve 28 haftalık steroid ayarlama fazını kapsar) tedavi grupları arasında oran farkı, omalizumab hastaları için alevlenmelerde %50 düzeyinde (oran oranı 0,504, p<0,001) rölatif bir azalmayı temsil etmiştir.

Omalizumab grubu, tedavi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, 52 haftalık tedavi süresinin sonunda beta-agonist kurtarma ilacı kullanımında plasebo grubuna göre daha yüksek düşüşler göstermiştir. Yüksek doz inhaler kortikosteroidler ve uzun etkili beta agonistleri alan ağır hastalardan oluşan bir alt grupta 52 haftalık çift kör tedavi süresinin sonunda tedavi etkililiğinin genel değerlendirmesi için, plasebo grubuna kıyasla omalizumab grubunda 'mükemmel' tedavi etkililiğine sahip olarak değerlendirilen hastaların oranı daha yüksektir ve 'orta' veya 'kötü' tedavi etkililiğine sahip olanların oranı daha düşüktür; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) olmuştur; diğer yandan hastaların öznel Yaşam Kalitesi derecelendirmeleri açısından omalizumab ve plasebo grupları arasında fark yoktur.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

Omalizumabın güvenliliği ve etkililiği, NP'li KRS'li hastalardaki iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir (Tablo 8). Hastalar her 2 veya 4 haftada bir subkutan olarak omalizumab veya plasebo almıştır (bkz. Bölüm 4.2). Tüm hastalar, çalışma boyunca arka planda intranazal mometazon tedavisi almıştır. Çalışmalara dahil edilmek için önceki sino-nazal cerrahi veya önceden sistemik kortikosteroid kullanımı gerekli olmamıştır. Hastalar 24 hafta boyunca omalizumab veya plasebo almış, bunu 4 haftalık bir takip dönemi izlemiştir. Alerjik komorbiditeler dahil olmak üzere demografik özellikler ve çalışma başlangıcındaki karakteristikler Tablo 7'de açıklanmaktadır.

Tablo 7 Nazal polip çalışmalarının demografik özellikleri ve çalışma başlangıcındaki karakteristikleri

Parametre	Nazal polip çalışması 1 N=138	Nazal polip çalışması 2 N=127
Ortalama yaş (yıl) (SD)	51 (13,2)	50,1 (11,9)
% Erkek	63,8	65,4
Önceki yıl sistemik kortosteroid kullanımı olan hastalar (%)	18,8	26
Bilateral endoskopik nazal polip skoru (NPS): ortalama (SD), aralık 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Nazal konjesyon skoru (NKS): ortalama (SD), aralık 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Koku duyma puanı: ortalama (SD), aralık 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 toplam puanı: ortalama (SD) aralık 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Kan eozinofilleri (hücre/ μ l): ortalama (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Total IgE IU/ml: ortalama (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astım (%)	53,6	60,6
Hafif (%)	37,8	32,5
Orta (%)	58,1	58,4
Ağır (%)	4,1	9,1
Aspirin ile tetiklenen solunum hastalıkları (%)	19,6	35,4
Alerjik rinit	43,5	42,5

SD = standart sapma; SNOT-22 = Sino-Nazal Sonuç Testi 22 Anketi; IgE = İmmünoglobulin E; IU = uluslararası birimler. NPS, NKS ve SNOT-22 için daha yüksek puanlar, daha yüksek hastalık şiddetini gösterir.

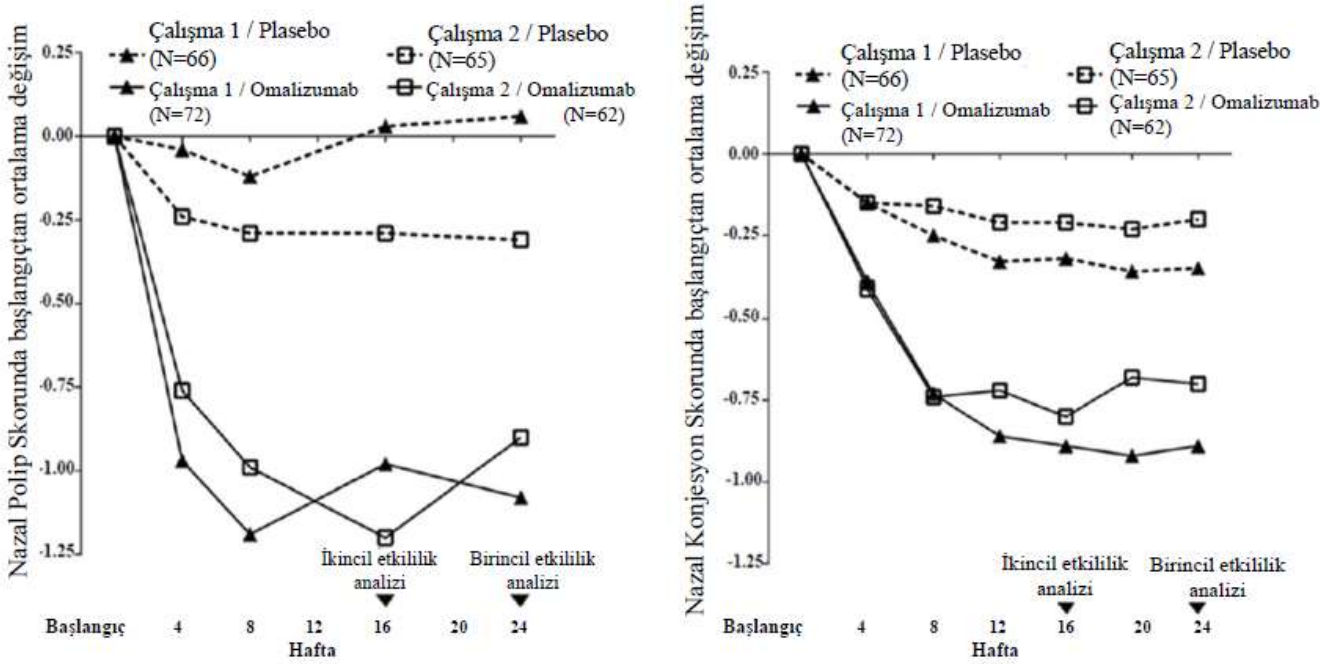
Ortak birincil sonlanım noktaları, 24. haftada bilateral nazal polip skoru (NPS) ve ortalama günlük nazal konjesyon skoru (NKS) olmuştur. Nazal polip 1 ve 2 çalışmalarının ikisinde de, omalizumab alan hastaların NPS’de 24. haftada başlangıca göre iyileşmeleri ve haftalık ortalama NKS’leri plasebo alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olmuştur. Nazal polip 1 ve 2 çalışmalarının sonuçları Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8 Nazal polip çalışması 1, nazal polip çalışması 2 ve birleştirilmiş (pooled) verilerden elde edilen klinik skorlarda 24. haftada başlangıca göre değişiklik

Nazal polip çalışmalarının birleştirilmiş (pooled) sonuçları						
	Nazal polip çalışması 1		Nazal polip çalışması 2			
	Plasebo	Omalizumab	Plasebo	Omalizumab	Plasebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Nazal polip skoru						
Başlangıçtaki ortalama	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
24. haftada LS ortalama değişimi	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Fark (%95) GA p değeri	-1,14 (-1,59, -0,69) <0,0001		-0,59 (-1,05, -0,12) 0,014		-0,86 (-1,18, -0,54) <0,0001	
7 günlük ortalama günlük nazal konjesyon skoru						
Başlangıçtaki ortalama	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
24. haftada LS ortalama değişimi	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Fark (%95) GA p değeri	-0,55 (-0,84, -0,25) 0,0004		-0,50 (-0,80, -0,19) 0,0017		-0,52 (-0,73, -0,31) <0,0001	
TNSS						
Başlangıçtaki ortalama	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
24. haftada LS ortalama değişimi	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Fark (%95) GA p değeri	-1,91 (-2,85, -0,96) 0,0001		-2,09 (-3,00 -1,18) <0,0001		-1,98 (-2,63, -1,33) <0,0001	
SNOT-22						
Başlangıçtaki ortalama	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
24. haftada LS ortalama değişimi	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Fark (%95) p değeri (MID = 8,9)	-16,12 (-21,86, -10,38) <0,0001		-15,04 (-21,26, -8,82) <0,0001		-15,36 (-19,57, -11,16) <0,0001	
UPSIT						
Başlangıçtaki ortalama	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
24. haftada LS ortalama değişimi	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Fark (%95) p değeri	3,81 (1,38, 6,24) 0,0024		3,86 (1,57, 6,15) 0,0011		3,84 (2,17, 5,51) <0,0001	

LS = en küçük kare; GA = güven aralığı; TNSS = Toplam nazal semptom skoru; SNOT-22 = Sino-Nazal Sonuç Testi 22 Anketi; UPSIT = Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi; MID = minimum önemli fark.

Şekil 1 Nazal polip çalışma 1 ve çalışma 2’de tedavi grubuna göre nazal konjesyon skorunda başlangıca göre ortalama değişim ve nazal polip skorunda başlangıca göre ortalama değişim



24 haftalık tedavi periyodu sırasında kurtarma tedavisinin önceden belirlenmiş bir birleştirilmiş (pooled) analizinde (ardışık 3 veya daha fazla gün sistemik kortikosteroidler veya nazal polipektomi), kurtarma tedavisi gerektiren hastaların oranı omalizumabda plaseboya kıyasla daha düşük olmuştur (sırasıyla %2,3'e karşı %6,2). Plaseboya kıyasla omalizumabda kurtarma tedavisi almış olma olasılık oranı 0,38'dir (%95 GA: 0,10, 1,49). Her iki çalışmada da bildirilen hiçbir sino-nazal ameliyatı söz konusu olmamıştır.

Nazal polip 1 ve 2 çalışmalarına katılan NP'li KRS'li hastalarda omalizumabın uzun vadeli etkililiği ve güvenliliği, açık etiketli bir uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri, 24. haftada sağlanan klinik yararın 52. haftaya kadar sürdüğünü göstermektedir. Güvenlilik verileri genel olarak omalizumabın bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Kronik idiyopatik ürtler (KIÜ)

Onaylanmış dozda H1 antihistaminik tedavisine rağmen semptomatik kalan KIÜ'li hastalarda omalizumabın etkililiği ve güvenliliği iki randomize, plasebo kontrollü faz III çalışmada (çalışma 1 ve 2) gösterilmiştir. Üçüncü bir çalışmada (çalışma 3) öncelikli olarak onaylanmış dozun dört katına kadar H1 antihistaminikler ve H2 antihistaminik ve/veya LTRA tedavisine rağmen semptomatik kalan KIÜ'li hastalarda omalizumabın güvenliliği değerlendirilmiştir. Üç çalışmaya yaşları 12 ile 75 arasında olan 975 hasta (ortalama yaş 42,3; 39 hasta 12-17 yaş, 54 hasta ≥ 65 yaş; 259 erkek ve 716 kadın) dahil edilmiştir. Tüm hastaların, önceden en az 2 hafta boyunca bir antihistaminik kullanmış olmalarına rağmen randomizasyondan önceki 7 gün boyunca haftalık ürtiker aktivite skoru (UAS7, aralık 0-42) ≥ 16 ve haftalık kaşıntı şiddeti skoru (UAS7'nin bir bileşenidir; 0-21 aralığı) ≥ 8 olarak değerlendirilen yetersiz semptom kontrolüne sahip olmaları gerekmektedir.

Çalışma 1 ve 2'de, hastaların haftalık ortalama kaşıntı şiddeti skoru başlangıçta 13,7 ile 14,5 arasında ve ortalama UAS7 skoru sırasıyla 29,5 ve 31,7 olmuştur. Güvenlilik çalışması 3'teki

hastaların haftalık ortalama kaşıntı şiddeti skorunun 13,8 ve başlangıçta ortalama UAS7 skoru 31,2 olmuştur. Her üç çalışmada da hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce KIÜ semptomları için ortalama 4 ila 6 ilaç (H1 antihistaminikler dahil) aldıklarını bildirmişlerdir. Hastalar, çalışma 1 ve 2’de sırasıyla 24 ve 12 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla 75 mg, 150 mg veya 300 mg dozunda omalizumab veya plasebo ve çalışma 3’te 24 hafta boyunca her 4 haftada bir subkütan enjeksiyonla 300 mg veya plasebo almıştır. Tüm çalışmalarda 16 haftalık tedavisiz bir takip süresi yer almıştır.

Birincil sonlanım noktası, haftalık kaşıntı şiddeti skorunda başlangıç ile 12. hafta arasındaki değişimdir. Plasebo ile 3,63 ila 5,14’lük azalmaya kıyasla 300 mg dozunda omalizumab, haftalık kaşıntı şiddeti skorunu 8,55 ila 9,77 ($p<0,0001$) azaltmıştır (bkz. Tablo 9). $UAS7 \leq 6$ (12. haftada) için yanıt veren oranlarında da 300 mg tedavi grupları için daha yüksek ve plasebo grupları için %11-19’a kıyasla %52-66 ($p<0,0001$) arasında bulunan istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar gözlemlenmiş ve plasebo gruplarındaki hastaların %5-9’una kıyasla 300 mg ile tedavi edilen hastaların %34-44’ünde ($p<0,0001$) tam yanıt ($UAS7=0$) elde edilmiştir. 300 mg tedavi gruplarındaki hastalar, plasebo gruplarıyla (%88,1-89,2) karşılaştırıldığında, 4. haftadan 12. haftaya kadar en yüksek ortalama anjiyoödemli gün oranına (%91-96,1; $p<0,001$) ulaşmıştır. 300 mg tedavi grupları için toplam Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi’nde (DLQI) başlangıca göre 12. haftaya kadar ortalama değişim, plaseboya göre daha büyük olup ($p<0,001$) karşılık gelen plasebo grupları için 5,1-6,1 puana kıyasla 9,7-10,3 puan arasında değişen bir iyileşme göstermiştir.

Tablo 9 Haftalık kaşıntı şiddeti skorunda başlangıç ile 12. hafta arasındaki değişim, çalışma 1, 2 ve 3 (mITT popülasyonu*)

	Plasebo	Omalizumab 300 mg
Çalışma 1		
N	80	81
Ortalama (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Plasebo karşısında LS ortalamalarında fark ¹	-	-5,80
fark için %95 GA	-	-7,49, -4,10
Plasebo karşısında p değeri ²	-	<0,0001
Çalışma 2		
N	79	79
Ortalama (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Plasebo karşısında LS ortalamalarında fark ¹	-	-4,81
fark için %95 GA	-	-6,49, -3,13
Plasebo karşısında p değeri ²	-	<0,0001
Çalışma 3		
N	83	252
Ortalama (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Plasebo karşısında LS ortalamalarında fark ¹	-	-4,52
fark için %95 GA	-	-5,97, -3,08
Plasebo karşısında p değeri ²	-	<0,0001

*Modifiye edilmiş tedavi amaçlı (mITT) popülasyon: randomize edilmiş ve en az bir doz çalışma ilacı alan tüm hastaları içermiştir.

Kayıp verileri hesaplamak için BOCF (İleriye Taşınan Başlangıçtaki Gözlem) kullanılmıştır.

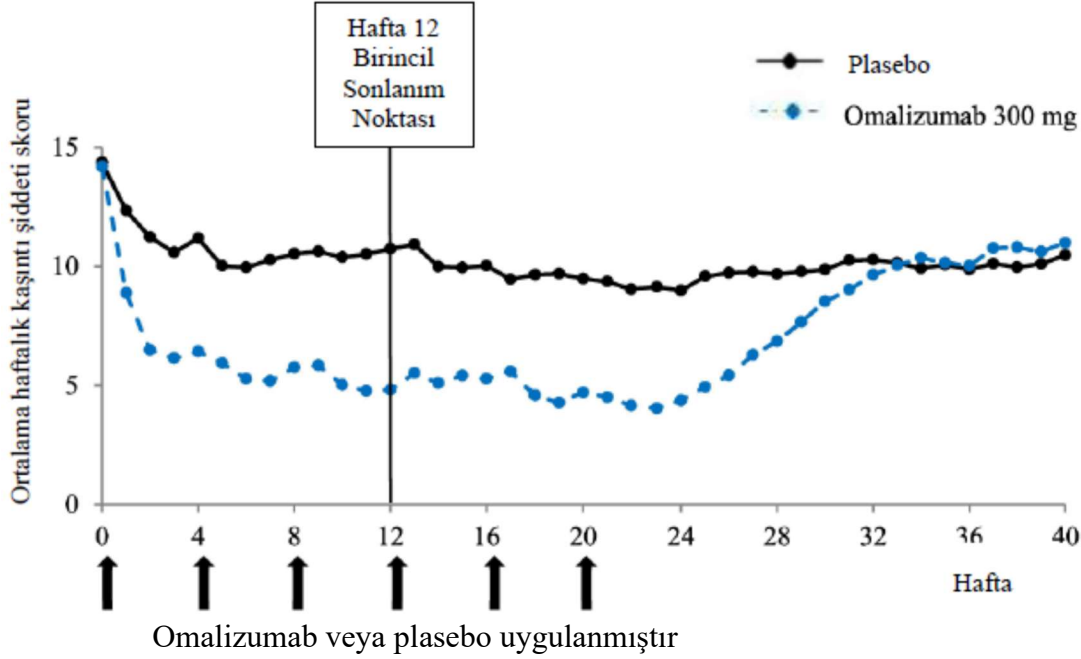
¹ LS ortalaması, bir ANCOVA modeli kullanılarak hesaplanmıştır. Katmanlar, başlangıç haftalık kaşıntı şiddeti skoru (<13'e karşı ≥ 13) ve başlangıç ağırlığıdır (<80 kg'a karşı ≥ 80 kg).

² p-değeri ANCOVA t-testinden türetilmiştir.

Şekil 2'de, çalışma 1'de zaman içindeki ortalama haftalık kaşıntı şiddeti skoru gösterilmektedir. Ortalama haftalık kaşıntı şiddeti skorları, 24 haftalık tedavi periyodu boyunca sürdürülen ve 12. hafta civarında maksimum olan etki ile önemli ölçüde azalmıştır. Çalışma 3'te de sonuçlar benzerdir.

Her üç çalışmada da ortalama haftalık kaşıntı şiddeti skoru, 16 haftalık tedavisiz takip süresi boyunca, semptomların yeniden ortaya çıkmasıyla tutarlı olarak kademeli şekilde artmıştır. Takip süresinin sonundaki ortalama değerler, plasebo grubuna benzer ancak ilgili ortalama başlangıç değerlerinden daha düşük olmuştur.

Şekil 2 Zaman içinde haftalık ortalama kaşıntı şiddeti skoru, çalışma 1 (mITT popülasyonu)



BOCF=ileriye taşınan başlangıçtaki gözlem; mITT=modifiye tedavi amaçlı popülasyon

Tedavinin 24. haftasında gözlemlenen etkililik sonuçlarının boyutu, 12. haftada gözlemlenenlerle benzerdir:

300 mg için, 1. ve 3. çalışmalarda, haftalık kaşıntı şiddeti skorunda başlangıça göre ortalama düşüş sırasıyla 9,8 ve 8,6, $UAS7 \leq 6$ olan hastaların oranı %61,7 ve %55,6 ve tam yanıt veren hastaların oranı ($UAS7=0$) %48,1 ve %42,5 olmuştur (plaseboya kıyasla tümü $p<0,0001$).

Adölesanlar (12 ila 17 yaş) hakkındaki klinik çalışma verileri, 11'i 300 mg doz alan toplam 39 hastayı içermiştir. 300 mg için sonuçlar 12. haftada 9 hasta ve 24. haftada 6 hasta için mevcuttur ve erişkin popülasyona kıyasla omalizumab tedavisine benzer bir yanıt büyüklüğü göstermektedir. Haftalık kaşıntı şiddeti skorunda başlangıça göre ortalama değişiklik 12. haftada 8,25 ve 24. haftada 8,95 azalma göstermiştir. Yanıt veren oranları: $UAS7=0$ için 12. haftada %33 ve 24. haftada %67 ve $UAS7 \leq 6$ için 12. haftada %56 ve 24. haftada %67'dir.

48 haftalık bir çalışmada 14 ila 75 yaş arasındaki 206 hasta, her 4 haftada bir 300 mg omalizumab içeren 24 haftalık bir açık etiketli tedavi dönemine kaydedilmiştir. Bu açık etiketli dönemde tedaviye yanıt veren hastalar daha sonra bir 24 hafta daha her 4 haftada bir 300 mg omalizumab (81 hasta) ya da plasebo (53 hasta) almak üzere randomize edilmişlerdir.

48 hafta boyunca omalizumab tedavisine devam eden hastaların %21'i, 48. haftada plasebo ile tedavi edilenlerin ise %60,4'ü klinik kötüleşme yaşamıştır (24 ila 48 hafta arasında randomizasyon sonrası en az 2 ardışık hafta boyunca UAS7 skoru ≥ 12) (fark -%39,4, $p < 0,0001$, %95 GA: -%54,5, -%22,5).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Omalizumabın farmakokinetiği, alerjik astımı olan erişkin ve adölesan hastalarda ve NP'li kronik rinosinüziti olan erişkin hastalarda ve KİÜ'li erişkin ve adölesan hastalarda çalışılmıştır. Omalizumabın genel farmakokinetik özellikleri bu hasta popülasyonlarında benzerdir.

Emilim:

Omalizumabın, subkütan uygulama sonrası, ortalama mutlak biyoyararlanım oranı %62'dir. Astımlı erişkin ve adölesan hastalarda tek bir subkütan dozun ardından omalizumab, yavaş absorbe edilmiş ve maksimum serum düzeylerine ortalama 7 - 8 gün sonra ulaşmıştır. Çoklu 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.

Omalizumabın farmakokinetiği, 0,5 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda doğrusaldır. KİÜ'lü hastalarda her 4 haftada bir 75 mg, 150 mg veya 300 mg dozlarını takiben, omalizumabın çukur serum konsantrasyonları doz seviyesiyle orantılı olarak artmıştır.

Omalizumabın likid veya liyofilize formülasyonlarının uygulanması benzer omalizumab serum konsantrasyon-zaman profillerine neden olmuştur.

Dağılım:

Omalizumab *in vitro* olarak, IgE ile sınırlı boyutta kompleksler oluşturur. *In vitro* ya da *in vivo*, presipitasyon gösteren ve molekül ağırlığı bir milyon Dalton'u aşan kompleksler gözlenmez. Popülasyon farmakokinetiğine dayalı olarak, omalizumab dağılımı alerjik astımı olan hastalar ile KİÜ hastalarında benzerdir. Astım hastalarında subkütan uygulamayı izleyen sanal dağılım hacmi, 78 ± 32 mL/kg olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

Omalizumab, insan immünoglobülin E (IgE)'ye selektif olarak bağlanan IgG1 kappa yapısında bir insan monoklonal antikorudur. IgG, retiküloendotelyal sistem (RES) ve endotel hücreleri tarafından parçalanır.

Eliminasyon:

Omalizumab klirensi, IgG klirensi proseslerinin yanı sıra hedef ligandı olan IgE ile spesifik bağlanma ve kompleks oluşturma yoluyla gerçekleşen klirensi de içerir. IgG'nin karaciğerdeki eliminasyonu retiküloendotelyal sistem ve endotel hücrelerinde parçalanmayı içerir. Değişikliğe uğramamış IgG

safrı ile de atılır. Omalizumabın astım hastalarındaki serum eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 26 gün, belirgin klirens ise ortalama $2,4 \pm 1,1$ mL/kg/gün olmuştur. Vücut ağırlığının iki katına çıkması belirgin klirensi yaklaşık ikiye katlamıştır. KİÜ hastalarında, popülasyon farmakokinetik simülasyonlarına dayalı olarak, kararlı durumda omalizumab serum eliminasyon yarı ömrü ortalama 24 gün ve 80 kg ağırlığındaki bir hasta için kararlı durumda belirgin klirens 3 mL/kg/gün olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Omalizumab, 0,5 mg/kg'ı aşan dozlarda lineer farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Alerjik astım ya da kronik idiyopatik ürtikeri (KİÜ) olup, böbrek veya karaciğer yetmezliği görülen hastalarda farmakokinetik veya farmakodinamik veriler mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Klinik dozlarda omalizumab klirensinden başlıca retiküler endotelial sistem (RES) sorumlu olduğundan, bunun böbrek ya da karaciğer bozukluğu ile değişmesi beklenmez.

Pediyatrik popülasyon:

Omalizumabın 6 yaşından küçük astımlı hastalarda, 18 yaşından küçük nazal polipli kronik rinosinüzitli (NP'li KRS) hastalarda ve 12 yaşından küçük KİÜ'li hastalarda çocuklarda kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle belirtilen yaşlardan küçük hastalarda omalizumabın kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

Yaş, ırk/Etnik köken, Cinsiyet, Vücut Kitle İndeksi:

Alerjik Astımlı ve Nazal polipli kronik rinosinüzitli (NP'li KRS) hastalar

Omalizumabın popülasyon farmakokinetiği, demografik özelliklerin etkilerini değerlendirmek amacıyla analiz edilmiş ve eldeki bu sınırlı verilerin analizi; yaş (alerjik astımlı hastalar için 6-76 yaş; NP'li KRS'li hastalar için 18-75 yaş), ırk/etnik köken, cinsiyet veya vücut kitle indeksi için doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir (bkz Bölüm 4.2).

KİÜ'li hastalar

Demografik özelliklerin ve diğer faktörlerin omalizumab maruziyeti üzerindeki etkileri, popülasyon farmakokinetiğine dayalı olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak, omalizumab konsantrasyonları ile klinik yanıtlar arasındaki ilişki analiz edilerek ortak değişken etkileri değerlendirilmiştir. Bu analizler, yaş (12 ila 75 yaş), ırk/etnik köken, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, başlangıç IgE, anti-FcεRI otoantiklorları ya da H2 antihistaminikleri ya da lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA'lar) ile eş zamanlı kullanım için doz ayarlamalarına gerek olmadığına işaret etmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Omalizumab, cynomolgus ve insan IgE'sine benzer afinite ile bağlandığından, omalizumabın

güvenliliği cynomolgus maymununda incelenmiştir. Tekrarlanan subkütan veya intravenöz uygulamayı takiben bazı maymunlarda omalizumab antikorları saptanmıştır. Ancak, immün kompleks aracılığıyla gelişen hastalık veya komplemana bağımlı sitotoksite gibi belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır. Cynomolgus maymunlarında mast hücresi degranülasyonuna bağlı sistemik anafilaksi reaksiyonu geliştiğine dair kanıt yoktur.

250 mg/kg'a kadar (önerilen doz tablosundaki mg/kg'a göre önerilen en yüksek klinik dozun en az 14 katı) kronik omalizumab uygulanması, insan-dışı primatlarda (hem erişkin hem de adölesan hayvanlar) iyi tolere edilmiş ve yalnızca adölesan hayvanlarda daha yüksek bir sensivite ile trombosit sayısının, doza ve yaşa bağımlı olarak azaldığı görülmüştür. Yetişkin cynomolgus maymunlarında başlangıca göre trombositlerde %50'lik bir düşüş elde etmek için gereken serum konsantrasyonu beklenen maksimum klinik serum konsantrasyonlarından yaklaşık 4 ila 20-kat daha fazladır. Ayrıca, cynomolgus maymunundaki enjeksiyon yerinde, akut kanama ve inflamasyon gelişmiştir.

Omalizumab kullanılarak formal karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Cynomolgus maymunlarında omalizumab kullanılarak üreme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sırasında subkütan olarak verilen 75 mg/kg'a varabilen (4 haftalık süre boyunca mg/kg olarak en yüksek klinik dozun en az 8 katına eşdeğer) dozlar organogenez döneminde kullanıldıklarında maternal toksisiteye, embriyotoksisiteye veya teratojeniteye neden olmamış; gebeliğin geç döneminde, doğum sırasında veya emzirme döneminde kullanıldığında fetus ya da yenidoğanın gelişmesini olumsuz yönde etkilememiştir.

Omalizumab cynomolgus maymunlarında anne sütünde bulunur. Omalizumabın süt düzeyleri, maternal serum konsantrasyonunun % 0,15 idi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-arjinin hidroklorür

L-histidin hidroklorür monohidrat

L-histidin

Polisorbat 20 (E 432)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

OMLYCLO, başka hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Gerekirse ürün buzdolabından çıkarıldıktan sonra, daha sonra kullanılmak üzere tekrar buzdolabına konabilir.

Ürün toplam 7 gün için 25°C'de saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 adet kullanıma hazır dolu enjektör içeren paketlerde sunulmuştur.

Piston tıpalı (flurotec kaplı elastomer), 27 gauge'luk özel incelikte hipodermik paslanmaz çelik iğneli ve iğnenin üzerinde bulunan elastomerik iğne kılıfını koruyan sert polipropilen iğne kılıflı, tek kullanımlık kullanıma hazır 1 mL'lik enjektör (tip I cam) içinde 0,5 mL'lik enjeksiyonluk çözelti.

0,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektörler, enjeksiyondan sonra kullanıcıları iğne batmasından koruyan polikarbonat gövdeli ve paslanmaz çelik yaylı tek kullanımlık bir cihaz olan iğne güvenlik muhafazası ile birleştirilmiş olarak sunulmaktadır. Uygulama için güvenlik muhafazası içindeki enjektörün piston tıpasına sarı renkli polipropilen piston çubuğu ve güvenlik muhafazasının gövdesine polikarbonattan yapılmış parmak kenarlığı monte edilmiştir.

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

OMLYCLO, bireysel kullanım için tek kullanımlık çözelti içeren kullanıma hazır enjektör şeklinde tedarik edilir. Enjektör, oda sıcaklığına ulaşması için enjeksiyondan 30 - 45 dakika önce buzdolabından çıkarılmalıdır.

Kullandıktan sonra, otomatik iğne güvenlik muhafazalı kullanıma hazır enjektörü, delinmeye dayanıklı bir kaba atın ve yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edin. İlacı her zaman çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

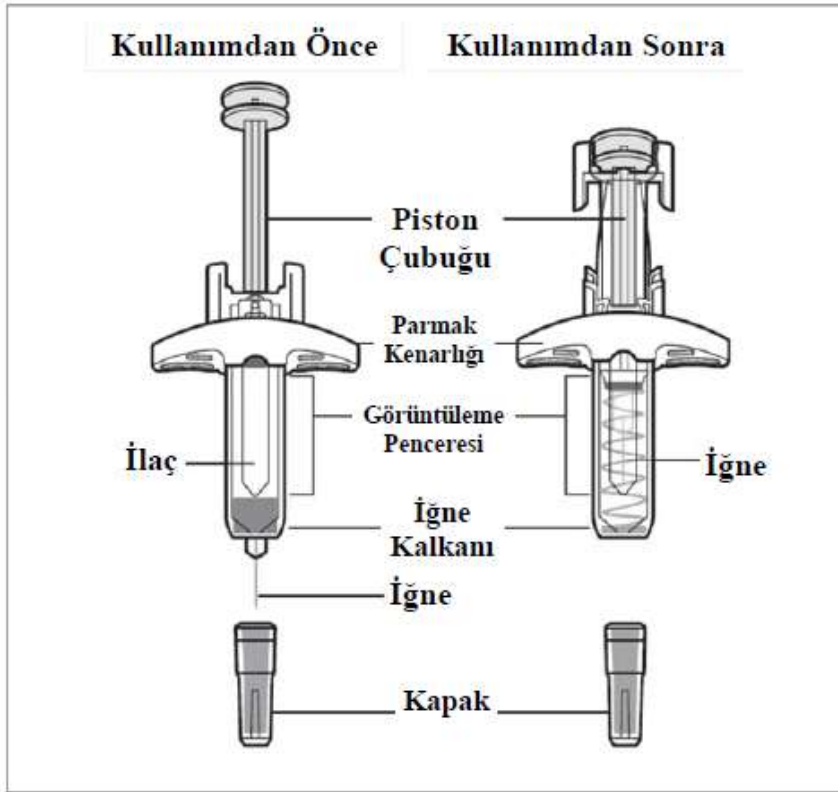
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

OMLYCLO Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör Uygulama Talimatı

Kullanmaya başlamadan önce ve her yeni reçetede OMLYCLO kullanıma hazır enjektör ile beraber gelen Kullanım Talimatını okuyunuz ve talimatlara uyunuz. Yeni bilgiler içerebilir. OMLYCLO kullanıma hazır enjektörü ilk defa kullanmadan önce, doktorunuzun size doğru kullanımı gösterdiğinden emin olun.

Çocuklar (6 ila 11 yaş) OMLYCLO kullanıma hazır enjektörü kendi kendilerine enjekte etmemelidir ancak doktorunuz tarafından uygun görülürse hastadan sorumlu bir kişi uygun eğitimden sonra çocuklara enjeksiyonu yapabilir.

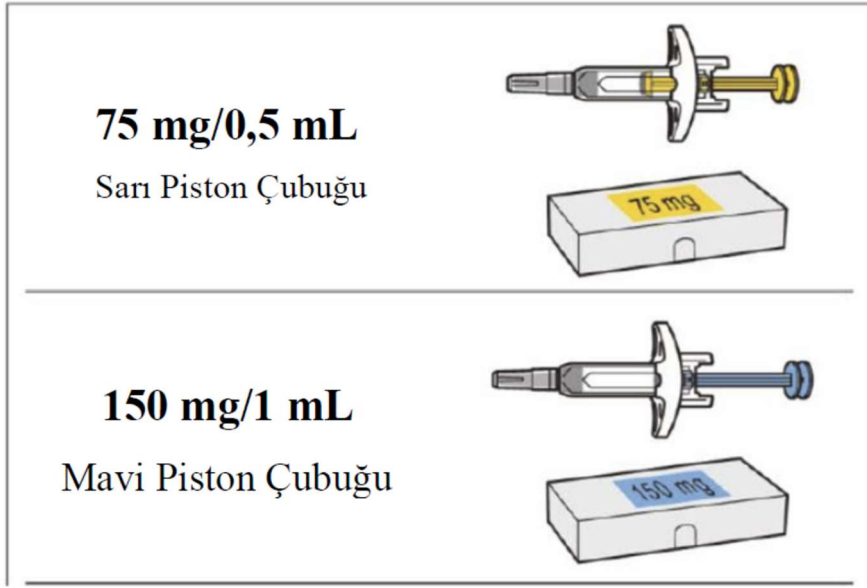
Kullanıma Hazır Enjektörün parçaları (bkz. Şekil A)



Şekil A

Doğru kullanıma hazır enjektörü veya kullanıma hazır enjektör kombinasyonunu seçin

OMLYCLO Kullanıma Hazır Enjektör 2 doz yitiliğinde mevcuttur (Bkz. Şekil B). Bu talimatlar tüm yitilikler için kullanılabilir.



Şekil B

Size reçetelenen doz 1’den fazla enjeksiyon gerektirebilir. Aşağıdaki **Doz Çizelgesi (Şekil C)** size tam dozun verilmesi için ihtiyaç duyulan kullanıma hazır enjektör kombinasyonunu göstermektedir. Sizin için reçetelenen doz için doğru kullanıma hazır enjektörü ya da kullanıma hazır enjektör kombinasyonunu aldığınızdan emin olmak için OMLYCLO kartonunun üzerindeki etiketi kontrol edin. Eğer dozunuz 1 taneden fazla enjeksiyon gerektiriyorsa, reçetelenen dozunuz için tüm enjeksiyonları hemen birbiri ardına tamamlayın. Sorunuz olması durumunda doktorunuza danışın.

Doz Çizelgesi

Doz (mg)	İhtiyaç Duyulan Kullanıma Hazır Enjektörler	
	Sarı (75 mg/0,5 mL)	Mavi (150 mg/1 mL)
75		
150		
225	+	
300		
375	+	
450		
525	+	
600		

Şekil C

Not: Doktorunuz tam dozunuz için farklı bir kullanıma hazır enjektör kombinasyonu reçeteleyebilir.

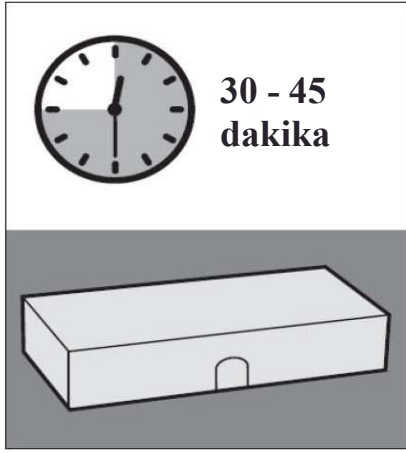
OMLYCLO enjeksiyonundan önce bilmeniz gereken önemli bilgiler

- OMLYCLO yalnızca deri altına enjeksiyon içindir (doğrudan derinin altındaki yağlı tabakaya enjekte ediniz).
- Kullanıma hazır enjektörün, enjeksiyon bittikten sonra iğnenin üstünü kapatmak için aktive edilen bir güvenlik kalkanı mevcuttur. Güvenlik kalkanı, kullanıma hazır enjektörü kullanan kişiyi enjeksiyondan sonra iğne batması yaralanmasından korumaya yardımcı olacaktır.
- Kullanıma hazır enjektörü enjekte etmeye hazır oluncaya kadar mühürlü kutuyu **açmayınız**.
- Kutu veya kullanıma hazır enjektör hasarlıysa veya kurcalanmış gibi görünüyorsa **kullanmayınız**.
- Kullanıma hazır enjektörü enjekte etmeye hazır oluncaya kadar kapağı **çıkarmayınız**.
- Kullanıma hazır enjektör sert bir zemine düşürüldüyse veya kapak çıkarıldıktan sonra düşürüldüyse **kullanmayınız**.
- Kullanıma hazır enjektörü tekrar **kullanmayınız**.
- Kullanıma hazır enjektörü gözetimsiz **bırakmayınız**.
- Kullanıma hazır enjektörü asla parçalarına ayırmaya **çalışmayınız**.
- Piston çubuğunu asla geri **çekmeyiniz**.

OMLYCLO'yu nasıl saklamalıyım?

- Kullanılmamış kullanıma hazır enjektörleri orijinal kutusunda, 2 °C - 8 °C arasında buzdolabında saklayınız.
- Saklama sırasında kullanıma hazır enjektörü orijinal kutusundan **çıkarmayınız**.
- Kullanıma hazır olana kadar, ışıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü orijinal kutusunun içinde tutunuz.
- **Dondurmayınız**.
- Donmuşsa, kullanıma hazır enjektörü **kullanmayınız**.
- Enjeksiyonu yapmadan önce, gerekliyse kutu buzdolabından çıkartılıp, geri konulabilir. Buzdolabı dışında geçen toplam süre 7 günü geçmemelidir. Kullanıma hazır enjektör 25 °C üzerindeki sıcaklıklara maruz kalmışsa, **kullanmayınız** ve kesici delici atık kutusuna atınız.
- **Kullanıma hazır enjektörü, kesici delici atık kutusunu ve tüm ilaçları çocukların göremeyeceği ve erişmeyeceği bir yerde saklayınız. Kullanıma hazır enjektör küçük parçalar içerir.**

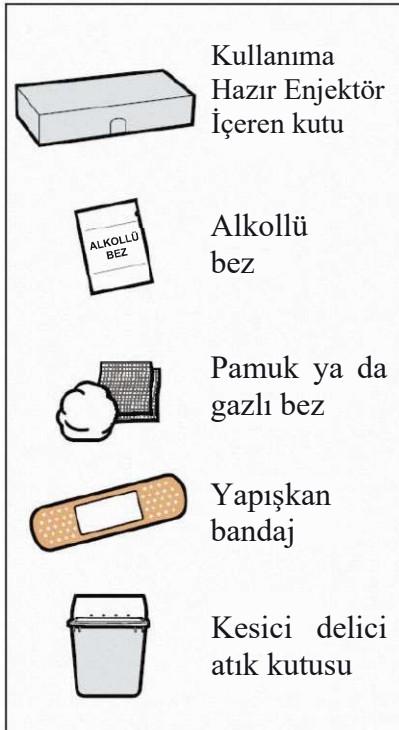
Enjeksiyon için Hazırlanma



Şekil D

1. Kullanıma hazır enjektörü içeren kutuyu buzdolabından çıkarınız ve kullanıma hazır enjektörün oda sıcaklığına ulaşmasını bekleyiniz.

- Reçete edilen dozunuzu almak için 1'den fazla kullanıma hazır enjektöre ihtiyacınız varsa (bkz. **Şekil C**), tüm kutuları buzdolabından aynı anda çıkarınız (her kutu 1 kullanıma hazır enjektör içerir). Her bir kullanıma hazır enjektör için aşağıdaki adımlar izlenmelidir.
- Açılmamış kutuyu ısınması için en az 30 - 45 dakika boyunca temiz, düz bir yüzeye koyunuz. Işıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü karton içinde bırakınız (bkz. **Şekil D**).
 - Kullanıma hazır enjektörü sıcak su veya mikrodalga gibi ısı kaynaklarını kullanarak **ısıtmayınız**.
 - Kullanıma hazır enjektör oda sıcaklığına ulaşmazsa, bu durum enjeksiyonun rahatsızlık vermesine neden olabilir ve piston çubuğunu itmeyi zorlaştırabilir.

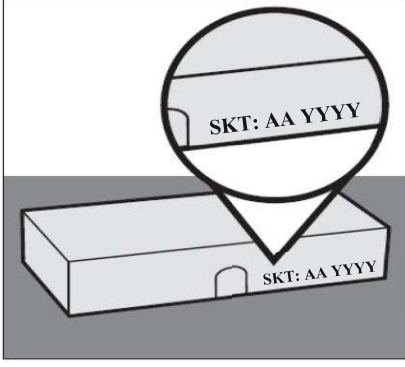


Şekil E

2. Enjeksiyonu yapmak için gerekli malzemeleri toplayınız (bkz. Şekil E).

- Kullanıma hazır enjektör içeren karton
- Kutuya dahil olmayan malzemeler:**
 - Alkollü bez
 - Pamuk ya da gazlı bez
 - Yapışkan bandaj
 - Kesici delici atık kutusu

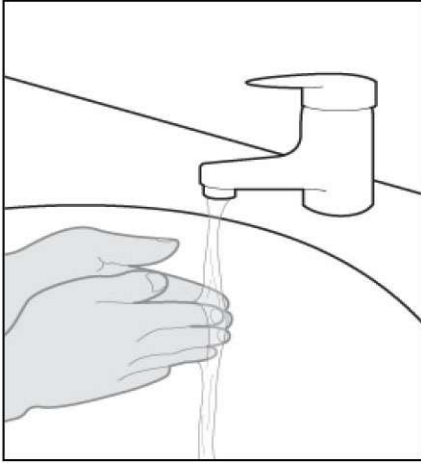
Not: Reçete edilen dozunuz için 1'den fazla kullanıma hazır enjektöre ihtiyaç duyabilirsiniz. Daha fazla bilgi için bkz. **Doz Çizelgesi (bkz. Şekil C)**. Her kutu 1 kullanıma hazır enjektör içerir.



Şekil F

3. Kutu üzerindeki son kullanma tarihini kontrol ediniz (bkz. Şekil F).

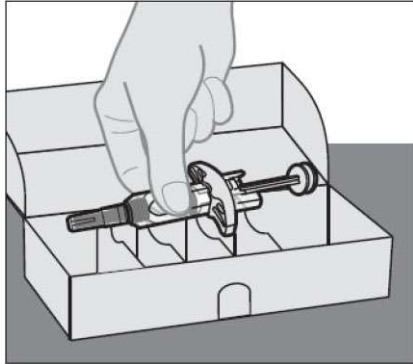
- Son kullanma tarihi geçtiyse **kullanmayınız**.
- Son kullanma tarihi geçtiyse, kutuyu güvenli şekilde kesici delici atık kutusuna atınız (bkz. **Adım 16. Kullanıma azır Enjektörün Atılması**) ve sağlık uzmanınızla iletişime geçiniz.



Şekil G

4. Ellerinizi yıkayınız.

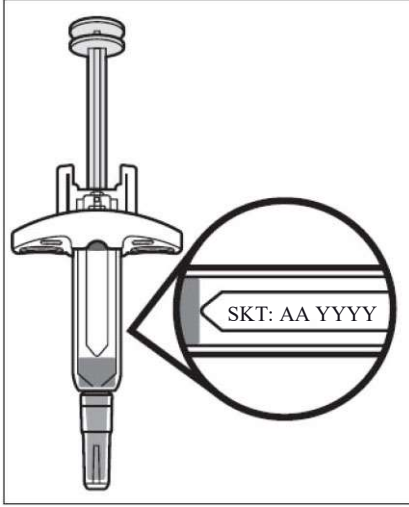
- a. Ellerinizi sabun ve suyla yıkayınız ve iyice kurulayınız (bkz. **Şekil G**)



Şekil H

5. Kullanıma hazır enjektörü kutudan çıkarınız.

- a. Kutuyu açınız.
 - b. Enjektörün gövdesinden tutarak Kullanıma hazır enjektörü tepside çıkarınız (bkz. **Şekil H**)
- Kullanıma hazır enjektörü kutudan çıkarırken piston çubuğuna veya kapağa **dokunmayınız**.

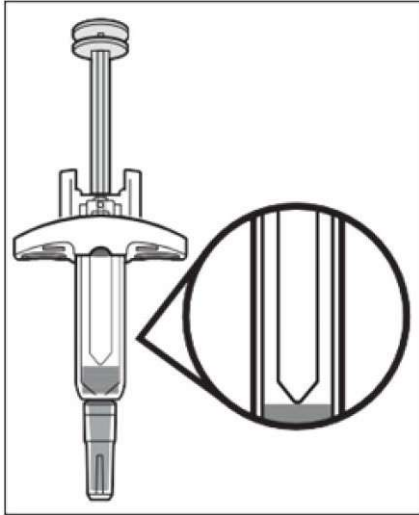


Şekil I

6. Kullanıma hazır enjektörü inceleyiniz.

- Kullanıma hazır enjektöre bakınız ve doğru ilaç (OMLYCLO) ve dozaj olduğundan emin olunuz.
- Kullanıma hazır enjektörü inceleyiniz ve çatlamamış veya hasar görmemiş olduğundan emin olunuz.
 - Kullanıma hazır enjektör hasarlıysa veya kurcalanmış gibi görünüyorsa **kullanmayınız.**
- Kullanıma hazır enjektörün etiketindeki son kullanma tarihini kontrol ediniz (bkz. Şekil I).
 - Son kullanma tarihi geçtiyse **kullanmayınız.**

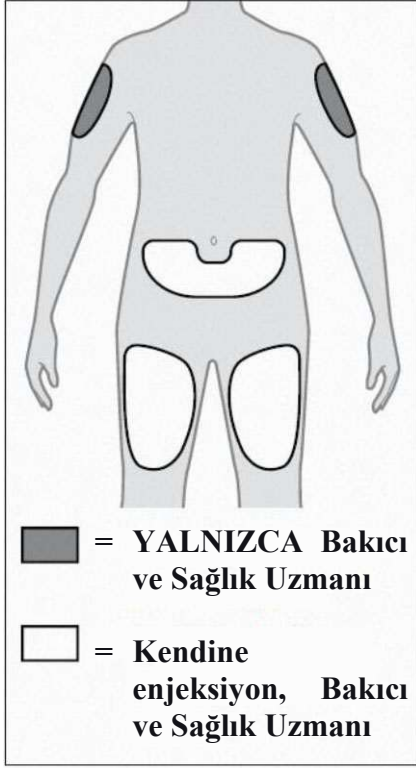
Not: Görüntüleme penceresinde son kullanma tarihi görünmüyorsa kullanıma hazır enjektörün iç haznesini son kullanma tarihi görünene kadar döndürebilirsiniz.



Şekil J

7. İlacı inceleyiniz.

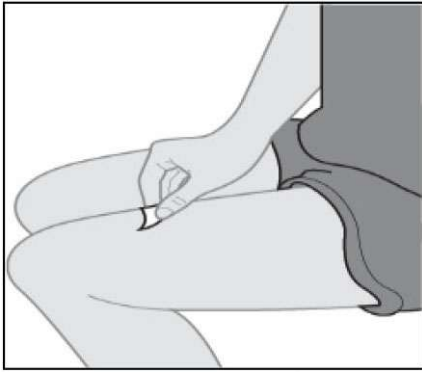
- İlacı inceleyiniz ve sıvının berrak ila hafif bulanık, renksiz ila soluk kahverengimsi sarı olduğunu ve partikül içermediğini doğrulayınız (bkz. Şekil J).
 - Sıvının rengi değişmişse, sıvı belirgin şekilde bulanıksa veya içinde partiküller varsa kullanıma hazır enjektörü **kullanmayınız.**
 - Sıvının içinde hava kabarcıkları görebilirsiniz. Bu normaldir.
 - Hava kabarcıklarını çıkartmaya **çalışmayınız.**
- İlaç tanımlandığı gibi görünmüyorsa veya son kullanma tarihi geçmişse, Kullanıma Hazır Enjektörü güvenli şekilde kesici delici atık kutusuna atınız (bkz. Adım 16) ve sağlık uzmanınızla iletişime geçiniz.



Şekil K

8. Bir enjeksiyon bölgesi seçiniz (bkz. Şekil K).

- a. Eğer kendinize enjeksiyon yapıyorsanız, şu bölgelere enjekte edebilirsiniz:
 - Uylukların ön kısmı.
 - Göbük deliğinin 5 cm etrafındaki alan dışında alt karın bölgesi.
- b. Enjeksiyonu bir bakıcı veya sağlık uzmanı yapıyorsa, şu bölgeleri kullanabilir:
 - Üst kolların dış kısmı.
 - Uylukların ön kısmı.
 - Göbük deliğinin 5 cm etrafındaki alan dışında alt karın bölgesi.
- Benlere, yaralara, morluklara veya derinin hassas, kızarık, sert veya hasarlı yerlerine **enjekte etmeyiniz.**
- Kıyafetler üzerinden enjeksiyon **yapmayınız.** Enjeksiyon yeri açık, temiz deri olmalıdır.
- Reçete edilen doz 1'den fazla enjeksiyon gerektiriyorsa, enjeksiyonları birbirinden en az 2 cm uzakta olacak şekilde yaptığınızdan emin olunuz.

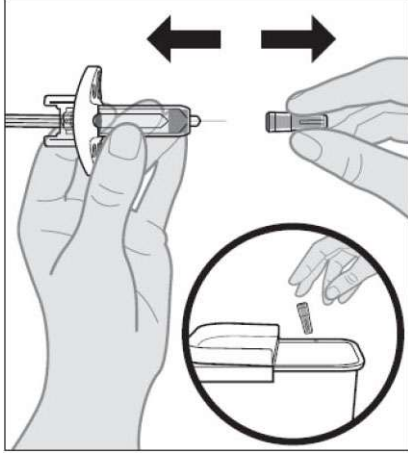


Şekil L

9. Enjeksiyon bölgesini temizleyiniz.

- a. Enjeksiyon bölgesini alkollü bezle dairesel hareketlerle temizleyiniz (bkz. Şekil L)
- b. Enjeksiyondan önce 10 saniye derinin kurummasını bekleyiniz.
 - Temiz bölgeyi yellemeyiniz veya üzerine **üfleemeyiniz.**
 - Enjeksiyondan önce enjeksiyon bölgesine tekrar **dokunmayınız.**

Enjeksiyonun Yapılması



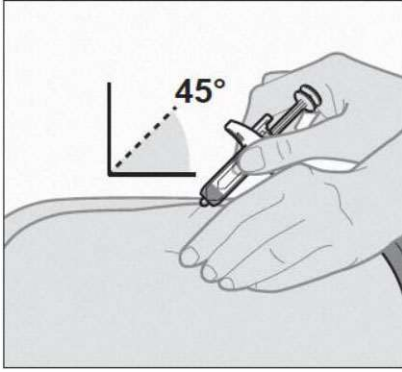
Şekil M

10. Kapağı çıkarınız.

- Kullanıma hazır enjektörü bir elinizle enjektörün gövdesinden tutunuz.
- Kapağı, diğer elinizle yavaşça yukarıya çekerek çıkarınız (bkz. **Şekil M**)
 - Enjeksiyona hazır oluncaya kadar kapağı **çıkarmayınız**.
 - Kapağı **çevirmeyiniz**.
 - Kapağı çıkarırken piston çubuğunu **tutmayınız, itmeyiniz veya çekmeyiniz**.
 - İğnenin ucunda birkaç sıvı damlası görebilirsiniz. Bu normaldir.
- Kapağı derhal bir kesici-delici alet atık kabına atınız (bkz. **Adım 16. Kullanıma Hazır Enjektörün Atılması** ve **Şekil M**)
 - Kullanıma hazır enjektörün kapağını tekrar **takmayınız**.
 - Kapağı çıkardıktan sonra iğneye **dokunmayınız** veya herhangi bir yüzeye dokunmasına izin vermeyiniz.

11. Kullanıma hazır enjektörü enjeksiyon bölgesine yerleştiriniz.

- Enjeksiyon bölgesinde derinin bir kısmını tek elle nazıkçe sıkıştırınız. Enjeksiyon bitene kadar sıkıştırdığınız deriyi sıkıca tutunuz.



Şekil N

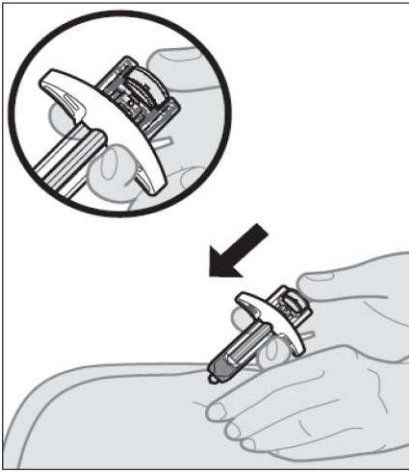
Not: Daha derine (kas içine) değil de derinin altına (yağlı bölgeye) enjeksiyon uyguladığınızdan emin olmak için deriyi parmaklarınız arasında tutarak sıkıştırmanız önemlidir.

- Hızlı "dart benzeri" bir hareketle, İğneyi sıkıştırdığınız derinin içine yaklaşık 45-derecelik bir açı ile tamamen sokunuz (bkz. Şekil N).

Not: İlacın deri altına (yağlı bölgeye) verildiğinden emin olmak için doğru açığı kullanmak önemlidir, yoksa enjeksiyon rahatsızlık verici olabilir ve ilaç işe yaramayabilir.

- İğneyi deriye batırırken piston çubuğuna **dokunmayınız**.
- İğneyi kıyafetler üzerinden **batırmayınız**.
- İğne sokulduktan sonra, kullanıma hazır enjektörü yerinde sabit tutunuz ve enjeksiyon açısını **değiştirmeyiniz** veya iğneyi tekrar sokmayınız. Hasta hareket etmemeli ve enjeksiyon boyunca ani hareketlerden kaçınmalıdır

12. Enjeksiyonu yapınız.



Şekil O

- Tam doz ilaç enjekte edilene ve kullanıma hazır enjektör boşalana kadar piston çubuğunu yavaşça sonuna kadar itiniz (bkz. Şekil O).
- Enjeksiyon başladıktan sonra kullanıma hazır enjektörün konumunu **değiştirmeyiniz**.
- Piston çubuğuna tam olarak basılmazsa güvenlik kalkanı, çıkarıldığında iğneyi kapatacak şekilde uzamayacaktır.



Şekil P

13. Kullanıma hazır enjektörü enjeksiyon bölgesinden çıkarınız.

- a. Kullanıma hazır enjektör boşaldıktan sonra iğne, güvenlik muhafazasıyla tamamen kapatılana kadar başparmağınızı piston çubuğundan yavaşça kaldırınız (bkz. **Şekil P**).
 - İğnenin üstü kapanmadıysa, kullanıma hazır enjektörü deriden dikkatlice uzaklaştırınız ve kullanıma hazır enjektörü kesici delici atık kutusuna atınız (bkz. **Adım 16. Kullanıma Hazır Enjektörün Atılması**).
- b. Kullanıma hazır enjektörü enjeksiyon bölgesinden çıkarınız ve sıkıştırdığınız deriyi bırakınız.
 - Bir miktar kanama meydana gelebilir (bkz. **Adım 14. Enjeksiyon bölgesinin bakımı**).
 - Kullanıma hazır enjektörü tekrar kullanmayınız.

14. Enjeksiyon bölgesinin bakımı.

- a. Bir miktar kanama meydana gelirse veya enjeksiyon bölgesinde bir damla sıvı varsa, enjeksiyon bölgesini ovalamadan, bölgeye bir pamuk veya gazlı bezi hafifçe bastırınız ve gerekirse yapışkan bir bandaj uygulayınız.
 - Enjeksiyon bölgesini **ovmayınız**.
- b. İlacın deri ile teması durumunda ilacın temas ettiği bölgeyi suyla yıkayınız.

15. Reçete edilen dozunuz 1'den fazla enjeksiyon gerektiriyorsa:

- a. Kullanıma hazır enjektörü **Adım 16. Kullanıma Hazır Enjektörün Atılması**'nda belirtildiği şekilde atınız.
- b. Yeni bir kullanıma hazır enjektör kullanarak bir sonraki enjeksiyon için **Adım 1**'den **Adım 14**'e kadar olan adımları tekrar ediniz.
 - Her enjeksiyonun birbirinden **en az 2 cm** uzakta olduğundan emin olunuz.
 - Reçete edilen dozunuz için tüm gerekli enjeksiyonları arka arkaya hemen tamamlayınız.
 - Sorularınız varsa sağlık uzmanınızla iletişime geçiniz.

Enjeksiyondan sonra



Şekil Q

16. Kullanıma Hazır Enjektörün Atılması.

- a. Kullanılmış kullanıma hazır enjektörü kullanımdan hemen sonra bir kesici delici alet kutusuna atınız (bkz. Şekil Q).
 - OMLYCLO kullanıma hazır enjektör tek dozluk bir enjektördür ve tekrar kullanılmamalıdır.
 - İğne kapağını, kullanıma hazır enjektöre tekrar takmaya **çalışmayınız**.
 - Kullanıma hazır enjektörü evsel atıklarla **atmayınız**.
 - Bir kesici delici alet atık kutunuz yoksa ağzı kapatılabilir ve delinmeye karşı dayanıklı bir evsel atık kabı kullanabilirsiniz.
 - Kesici delici alet kutusunun uygun şekilde atılması konusunda doktor veya eczacınızla konuşunuz. Atıkların imhası için yerel düzenlemeler mevcut olabilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

CELLTRION HEALTHCARE İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Eski Büyükdere Caddesi No:14 Park Plaza Kat:7 Bağımsız Bölüm 19-D Maslak, Sarıyer/ İstanbul

Tel: 0212 347 70 59

Faks: 0212 347 37 17

8. RUHSAT NUMARASI

2026/287

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 29.07.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: