

喜瑞樂注射液劑150毫克/毫升(預充填注射針筒)

Xolair Solution for injection, 150mg/mL in pre-filled syringe

衛部菌疫輸字 第 001062 號

限由醫師使用

版本日期 2023-07-28

曾有病人給與喜瑞樂後產生「無防禦性過敏(anaphylaxis)」，通報症狀包含支氣管痙攣、低血壓、昏厥、蕁麻疹及/或喉嚨或舌頭發生血管性水腫。無防禦性過敏最早在給與第一劑喜瑞樂時發生，但也有可能在開始規律接受治療後超過1年才發生。由於具有無防禦性過敏的風險，因此病人在給與喜瑞樂後的一段適當時間內，應接受密切觀察。此外，給與喜瑞樂的醫療人員應針對危及生命的無防禦性過敏準備處置方式。應同時將無防禦性過敏的徵兆與症狀告知病人，並指示病人症狀發生時必須立即尋求醫療照護。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Omalizumab為由哺乳動物細胞所製造的類人化單株抗體。每支0.5毫升的預充填注射針筒中含有75毫克之omalizumab。每支1毫升的預充填注射針筒中含有150 毫克之omalizumab。

1.2 賦形劑

L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20, water for injection.

不同國家的藥物製劑可能會有所差異。

1.3 劑型

注射液劑

1.4 藥品外觀

充填於注射針筒中之輕微乳白色、無色至淺黃褐色溶液。

2 適應症

2.1 過敏性氣喘附加療法

為附加療法用於改善已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑(β_2 -agonist)治療下仍有頻繁的日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化紀錄的重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童(6歲及以上)病人之氣喘控制。這些氣喘病人必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示長期對空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低 ($FEV_1 < 80\%$)。僅適用於證實為IgE媒介型之氣喘病人。

2.2 慢性鼻竇炎併鼻息肉附加療法

適用於對鼻腔內皮質類固醇製劑治療無法達到適當的疾病控制之慢性鼻竇炎併鼻息肉成人(18歲以上)病人作為附加治療

適用於病人血清IgE濃度有相對應建議的投與劑量。

2.3 慢性自發性蕁麻疹(Chronic Spontaneous Urticaria, CSU)附加療法

適用於治療對H1抗組織胺製劑治療反應不佳之慢性自發性蕁麻疹成人及青少年(12歲及以上)病人作為附加治療。

3 用法及用量

只供皮下注射使用。不得以靜脈注射或肌肉注射的方式投與。

3.1 用法用量

3.1.1 過敏性氣喘和慢性鼻竇炎併鼻息肉劑量

氣喘與慢性鼻竇炎併鼻息肉的給藥與劑量選擇方式相同。喜瑞樂適當的劑量與給藥頻率是根據開始治療前免疫球蛋白E (immunoglobulin E · IgE) (國際單位/毫升) 的測量基底值及體重 (公斤) 而定。在投與初始劑量前，應使用市面上任何一種總血清IgE的分析方法檢測病人的IgE值藉以計算劑量。根據這些檢驗結果，每次投藥可能需要注射1至4次來投與75-600毫克的喜瑞樂。請參閱表一：劑量與注射劑瓶數的換算表，表二及表三：兒童 (6歲至12歲以下) 和成人及青少年 (12歲以上) 使用劑量。使用喜瑞樂150毫克調配225、375和525毫克的劑量時，可與75毫克喜瑞樂併用。

IgE基底值或體重(公斤)在劑量對應表之外的病人，不可投與喜瑞樂。

表一：每次投與劑量換算成注射針筒數、注射次數及總注射量

| 劑量 | 注射針筒數 | | 注射次數 | 總注射量 |
|------|-------|-------|------|------|
| (毫克) | 75毫克 | 150毫克 | | (毫升) |
| 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 |

治療期間，監測及劑量調整

過敏性氣喘

在過敏性氣喘的臨床試驗結果顯示，在最初的16週治療期間，顯示可以減少氣喘的惡化及急救藥物的使用，並且可以改善症狀的分數。若要充份評估病人是否對喜瑞樂有反應，至少需要12週的治療。

慢性鼻竇炎併鼻息肉

在慢性鼻竇炎併鼻息肉臨床試驗中，於第4週的首次評估時即觀察到鼻息肉分數(nasal polyps score, NPS)與鼻塞分數(nasal congestion score, NCS)的變化。應根據病人的疾病嚴重度與症狀控制程度，定期重新評估是否需繼續接受治療。

過敏性氣喘及慢性鼻竇炎併鼻息肉

喜瑞樂是設計用於長期治療。中斷治療常導致游離IgE濃度回升且伴隨著相關症狀的產生。治療期間，總IgE的濃度會持續升高，直到停藥1年後。因此，喜瑞樂治療期間再次檢測IgE值不可作為決定劑量的指標。中止治療未達1年，劑量的訂定應以初始治療劑量前所測得的血清IgE濃度為基準。若已中止喜瑞樂治療達1年以上，需再次測定總血清IgE值以訂定劑量。

體重顯著改變時，需調整劑量（見表二、表三）。

表二：過敏性氣喘和慢性鼻竇炎併鼻息肉每四週投與一次。喜瑞樂每四週皮下注射劑量（毫克）

| | 體重（公斤） | | | | | | | | | |
|---------------|---------|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|---------|----------|
| IgE基值 (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 | 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 | 每二週投藥一次：請參閱表三 | | | | |
| >600-700 | 300 | | 450 | 600 | | | | | | |

*慢性鼻竇炎併鼻息肉樞紐試驗未研究體重低於30 公斤的病人

表三：過敏性氣喘和慢性鼻竇炎併鼻息肉每二週投與一次。喜瑞樂每二週皮下注射劑量（毫克）

| | 體重（公斤） | | | | | | | | | |
|---------------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|----------|
| IgE基值 (IU/ml) | ≥20-25* | >25-30* | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70 | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 |
| | 5* | 30* | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 25 | 150 |

| | | | | | | | | | | |
|------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------------|-----|-----|-----|-----|
| ≥30-100 | | | | | | | | | | |
| >100-200 | 每四週投藥一次：請參閱表二 | | | | | | | | | |
| >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 | 數據有限，無建議劑量 | | | | |
| >1100-1200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | | | | | |
| >1200-1300 | 300 | 375 | 450 | 525 | | | | | | |
| >1300-1500 | 300 | 375 | 525 | 600 | | | | | | |

*慢性鼻竇炎併鼻息肉樞紐試驗未研究體重低於30 公斤的病人

慢性自發性蕁麻疹(CSU)劑量

每四週以皮下注射投與喜瑞樂150或300毫克。

在CSU病人中喜瑞樂的劑量與血清IgE (游離濃度或總濃度)或體重無關。

尚未評估過用於CSU的適當治療期。請定期重複評估繼續治療的必要。

3.2 調製方式

3.2.1 給藥方式

預充填注射器

僅供皮下注射使用。不得以靜脈注射或肌肉注射的方式投與喜瑞樂。

劑量超過150 mg時(表一)，注射部位應該分成兩個以上。

無已知無防禦性過敏病史的病人，若醫師認為情況合適，由第4劑開始得自行注射喜瑞樂或由照護者為其注射(參見警語與注意事項)。病人或照護者必須接受正確的注射技術訓練，並能辨別嚴重過敏反應(allergic reactions)的早期徵象與症狀。

病人或照護者應接受指導，根據「使用與處置說明」中的指示注射全部的喜瑞樂。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 腎臟或肝臟功能不全病人

Omalizumab的藥物動力學資料尚未針對作用於腎或肝臟功能不全病人進行研究，因為在臨床使用劑量下，omalizumab的清除主要經由IgG清除過程，包括在網狀內皮組織系統 (reticular endothelial system, RES) 內之降解作用，因此，其排除不太可能因腎或肝臟功能受損而改變。對於腎或肝臟功能不全病人並無特殊劑量調整之建議，然而喜瑞樂使用於這些病人時應小心 (見警語及注意事項)。

3.3.2 兒童

過敏性氣喘：6歲以下病人使用喜瑞樂的安全性及有效性尚未確立，因此不建議使用在此類病人身上。

慢性鼻竇炎併鼻息肉：18歲以下病人的安全性及療效尚未確立。

慢性自發性蕁麻疹：12歲以下病人的安全性及有效性尚未確立，不建議使用於此族群。

3.3.3 老人 (65歲以上)

65歲以上病人使用喜瑞樂的資料有限，但無證據顯示老人所需的劑量和年輕病人不同。

4 禁忌

對主成份及賦形劑的任何成份 (見賦形劑) 過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏反應

如同其他蛋白質，當使用omalizumab時，可能會發生局部或全身性過敏反應，包括無防禦性過敏 (anaphylaxis)。在臨床試驗中很少有無防禦性過敏反應(anaphylactic reactions) (參見不良藥物反應)。

根據上市後的經驗，初次或後續使用喜瑞樂之後，會出現無防禦性過敏或類無防禦性過敏反應(anaphylactoid reaction)。這類反應多數會在2小時內發生。大部分的無防禦性過敏反應會在前3劑喜瑞樂發生。因此，前3劑應該由健康照護專業人員進行注射或在其指導下進行。無防禦性過敏病史即使和omalizumab不相關，也可能成為注射喜瑞樂後出現無防禦性過敏的風險因子。因此，已知有無防禦性過敏病史的病人應由健康照護專業人員注射喜瑞樂，且專業照護人員應備有治療無防禦性過敏反應的藥品，以便可以在投與喜瑞樂後立即使用。應告知病人可能會有此類反應，且於過敏反應發生時，應立即尋求

醫療處置。

如同所有的經DNA重組技術得到的類人化單株抗體，少有病人會對omalizumab產生抗體（見不良反應）。

以類人化單株抗體包括omalizumab治療的病人，罕見有血清疾病及類似血清疾病反應，即延遲性第III型過敏反應。一般在初次注射或後續注射的1-5天開始發生，或發生在長期治療後。血清疾病可能的症狀包括關節/關節痛、起疹(蕁麻疹或其他類型的疹子)、發燒及淋巴結病，可以用抗組織胺和類固醇來預防或治療。應告知病人任何疑似症狀都要通報。

5.1.2 寄生蟲感染

IgE可能會參與某些感染的免疫反應，在蠕蟲感染的長期高風險病人中，一項針對過敏性氣喘病人安慰劑對照組試驗顯示，以omalizumab治療時，感染率輕微上升，雖然病程、嚴重性以及對感染治療的反應，均無變化。在整個非刻意偵測蠕蟲感染的臨床試驗中，病人的蠕蟲感染率少於千分之一。然而，病人若屬蠕蟲感染高危險群，特別在蠕蟲感染疫區旅行的時候，可能需要謹慎使用。如果病人對抗蠕蟲藥物無反應，則應考慮停用喜瑞樂。

5.1.3 一般

喜瑞樂不適用於治療急性氣喘惡化，急性支氣管痙攣或氣喘重積症(status asthmaticus)。喜瑞樂尚無針對高免疫球蛋白E症候群（hyperimmunoglobulin E syndrome）或過敏性肺支氣管麴菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis）的病人或預防無防禦性過敏反應的研究。

喜瑞樂對異位性皮膚炎、過敏性鼻炎或食物過敏的研究尚不足。

喜瑞樂尚無用於治療患有自體免疫疾病、免疫複合物媒介性疾病、或已有肝或腎功能不全病人的研究資料。喜瑞樂用於這些病人時應特別小心。

在開始喜瑞樂治療過敏性氣喘或慢性鼻竇炎併鼻息肉後，不建議突然停止使用全身性或吸入性皮質類固醇藥物。皮質類固醇藥物的減量，必須在醫師的直接監督下執行，而且可能需逐步進行。

5.1.4 對於乳膠過敏者

預充填注射針筒的針頭套含有天然橡膠乳膠的衍生物。雖然在針頭套沒有直接檢定出乳膠，但是並沒有喜瑞樂注射液劑150毫克/毫升(預充填注射針筒)用於乳膠過敏者的安全性試驗。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

尚無喜瑞樂針對懷孕婦女進行適當及良好控制的臨床試驗。一項前瞻性懷孕登記試驗(EXPECT)以250名使用喜瑞樂的氣喘孕婦為對象，試驗顯示EXPECT的病人和對應相同病情的病人(中至重度氣喘)兩者的先天重大異常盛行率是接近的(8.1%相較於8.9%)。不過，由於

方法學上的限制，本試驗無法確立喜瑞樂不具任何風險；這些方法學上的限制包括試驗設計上屬於非隨機分配，以及登記族群與對照組之間潛在的差異(參見人類數據)。已知IgG分子會通過胎盤。在獼猴的動物繁殖試驗中，以mg/kg為單位皮下注射人體最大建議劑量(MRHD) 8.75 毫克/公斤/週之約8倍劑量omalizumab時，並沒有觀察到傷害胚胎的證據(參見動物數據)。

6.1.1 臨床考量

疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險：

針對控制不良或控制程度中等的氣喘女性，有證據顯示懷孕過程中，母親子癲前症及新生兒早產、出生時體重偏低、身體發育落後妊娠週數等風險都會提高。孕婦應密集監測氣喘的控制程度，且必要時應調整治療方式，以維持最佳控制狀態。

6.1.2 人類數據

美國從2006年到2018年執行過一項前瞻性的懷孕登記試驗(EXPECT)，當中包括250名以喜瑞樂治療氣喘的孕婦。246名女性在懷孕第一期暴露於喜瑞樂，當中有78.4% (196/250)的女性在全部懷孕第三期中至少暴露喜瑞樂一次，整體的暴露期中位數是8.7個月。將EXPECT在這些母親與嬰兒亞群身上發現的結果與1,153名疾病相符的氣喘孕婦(未暴露於喜瑞樂)外部族群以年齡校正後的頻率相比較，這些人來自加拿大魁北克省居民的健康照護資料庫中，取名為魁北克外部對照組(QECC)。

針對EXPECT試驗中用來與QECC進行比較的嬰兒(n=223)，先天重大異常的盛行率(8.1%)與QECC的嬰兒十分接近(8.9%)。針對EXPECT試驗中用來與QECC進行比較的懷孕事件(n=230)，活產者有99.1%，與QECC懷孕事件的99.3%十分接近。

EXPECT有一個子試驗針對使用過喜瑞樂的女性所生的51個嬰兒檢測血小板的數量，所有人的血小板都在正常範圍內。

6.1.3 動物數據

Omalizumab已於獼猴進行生殖試驗，在器官形成期每週皮下注射omalizumab達75毫克/公斤時(至少人體最大建議劑量MRHD 8.75 毫克/公斤/週之8倍，使用四週)，並不會對母體產生毒性、胚胎毒性或致畸胎性，於懷孕末期、分娩期及哺乳期給藥，亦未發現對胎兒或新生兒的生長造成不良反應。

投藥超過臨床劑量時，對靈長類動物造成血小板減少的現象和年齡有關，而且對年幼的動物，敏感度相對地增加。在獼猴生殖試驗時投與高達75毫克/公斤/週的omalizumab，並未發現新生猴子血小板減少的臨床證據(例如紫斑)，但是對於這些後代並未測量血小板數。

6.2 哺乳

風險摘要

目前尚無使用喜瑞樂後omalizumab是否存在於人類乳汁的研究資料，由於IgG會分泌於人類乳汁中，因此預期omalizumab會存在於人類的乳汁當中。

在EXPECT中嬰兒感染的頻率，用以間接評估胎兒在懷孕或哺乳時暴露於藥物後，其免疫系統的發展情形。主要分析族群中大部分的嬰兒(77.5%、186/240)都接受哺乳。未接受哺乳的

嬰兒有11.4% (5/44)觀察到分類為「感染與侵染(infestations)」的嚴重不良事件(SAE)，透過哺乳暴露於喜瑞樂的嬰兒則有10.4% (16/154)，接受哺乳但並未透過哺乳暴露於喜瑞樂的嬰兒則有12.5%。該試驗有其方法學上的限制，包括試驗設計上屬於非隨機分配。

考量哺乳對於發育和健康的益處時，應該加上母親對喜瑞樂的臨床需求、以及omalizumab或母體既有疾病對於接受哺乳嬰兒的任何潛在不良效應。

6.2.1 動物數據

對雌性獼猴每週皮下投與75毫克/公斤omalizumab評估藥物於乳汁中分泌情形，在懷孕期間投藥並哺乳28天後，新生猴子的血中omalizumab濃度為母猴的11%至94%，母猴乳汁中的omalizumab濃度為其血中濃度的0.15%。

6.3 有生育能力的女性與男性

並無針對有生育能力女性的特殊建議

6.3.1 不孕

Omalizumab並無關於人類生育力的研究資料。於成年獼猴特定設計的非臨床生育力試驗中，包括交配試驗，重覆給與omalizumab皮下劑量高達75毫克/公斤/週時，未觀察到雄性或雌性動物生育力的損害。

7 交互作用

Omalizumab的清除與細胞色素P450酵素，排出唧筒(efflux pumps)及蛋白質的結合機轉無關，因此與藥物產生交互作用的可能很低。尚未正式執行喜瑞樂與藥物或疫苗交互作用的試驗。但就藥理學的觀點來看，一般處方用於治療氣喘、慢性鼻竇炎併鼻息肉或CSU的藥品和omalizumab預期並不會產生交互作用。

7.1 過敏性氣喘

在臨床試驗中，喜瑞樂通常併用吸入性及口服類固醇、吸入性短效及長效beta2致效劑，白三烯素(leukotriene)修飾劑、茶鹼類藥物和口服抗組織胺。與其他常用於治療氣喘的藥物併用，並不會改變喜瑞樂的安全性。喜瑞樂合併特殊的免疫療法(減敏治療)現在只有有限的數據，且其療效並未確立。

7.2 慢性鼻竇炎併鼻息肉

臨床試驗中，根據試驗計畫書併用Xolair與鼻腔內mometasone噴霧吸入劑。其他常用的併用藥物包含其他鼻腔內皮質類固醇、支氣管擴張劑、抗組織胺藥物、白三烯受體拮抗劑、腎上腺素藥物/擬交感神經藥物，以及局部鼻腔麻醉劑。並無跡象顯示Xolair的安全性會因這些其他常用的慢性鼻竇炎併鼻息肉藥物而受到影響。

7.3 慢性自發性蕁麻疹(CSU)

CSU的臨床試驗中將喜瑞樂與抗組織胺(抗H1及抗H2)及白三烯素受體拮抗劑(LTRA)併用。針對與治療過敏性氣喘有關的已知安全性資料，無證據顯示omalizumab與這些藥物併用時會影響其安全性。此外，群體藥物動力學分析結果顯示H2抗組織胺及LTRA未對omalizumab的藥物動力學造成任何相關影響(見臨床藥理學)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.1.1 過敏性氣喘

安全性資料摘要

以成人及12歲或大於12歲的青少年所執行的臨床試驗期間最常見的藥物副作用報告為頭痛及注射部位的反應，包括注射部位疼痛、腫脹、紅斑與搔癢。於6歲至12歲以下兒童所進行的臨床試驗中，最常見的藥物不良反應報告為頭痛、發燒及上腹部疼痛。大部份的不良反應為輕度或中度。

摘要性表列臨床試驗中發生之藥物不良反應

表四列出臨床試驗中以喜瑞樂治療的整個過敏性氣喘安全性族群當中的藥物不良反應紀錄，以系統器官及發生頻率分類。發生頻率定義如下：非常常見($\geq 1/10$)，常見($\geq 1/100$ ； $< 1/10$)，不常見($\geq 1/1000$ ； $< 1/100$)，罕見($\geq 1/10,000$ ； $< 1/1000$)，非常罕見($< 1/10,000$)。

表四：過敏性氣喘臨床試驗中出現的藥物不良反應

| | |
|-------------------------|----------------------------|
| 感染與寄生 不常見 罕見 | 咽喉炎 寄生蟲感染 |
| 免疫系統 罕見 | 無防禦性過敏反應及其他過敏情況，產生對抗治療的抗體 |
| 神經系統 常見 不常見 | 頭痛** 暈眩、嗜睡、活力異常、昏厥 |
| 血管 不常見 | 姿勢性低血壓、潮紅 |
| 呼吸道，胸腔及縱膈膜 不常見 罕見 | 咳嗽、過敏性支氣管痙攣 喉頭水腫 |
| 胃腸道 常見 不常見 | 上腹部疼痛* 噁心、腹瀉、消化不良的徵兆與症狀 |
| 皮膚及皮下組織 不常見 罕見 | 蕁麻疹、疹子、搔癢、光過敏 血管性水腫 |
| 一般不適與注射部位 非常常見 | 發燒* |

| | |
|-----|------------------------|
| 常見 | 注射部位反應如疼痛、紅斑、搔癢、腫脹 |
| 不常見 | 體重增加、疲勞、手臂腫脹、類流行性感感冒症狀 |

*：於6歲至12歲以下兒童的不良反應

**：於6歲至12歲以下兒童非常常見

治療組病人發生不良反應的頻率與對照組十分類似。

8.1.2 慢性鼻竇炎併鼻息肉

安全性資料摘要

以下資料說明來自兩項試驗對象為大於等於18歲病人、以安慰劑為對照的試驗資料。這些試驗中，病人每2週或4週一次接受Xolair 150至600 mg或安慰劑。所有病人接受鼻腔內mometasone背景治療。慢性鼻竇炎併鼻息肉病人的安全性概況與過敏性氣喘及CSU一致。表五列出常見通報的不良藥物反應，其發生頻率高於安慰劑。

摘要性表列臨床試驗中發生之藥物不良反應

表五列出臨床試驗中，整個鼻息肉安全性族群接受Xolair治療的藥物不良反應，並以系統器官類別與發生頻率分類。發生頻率定義：非常常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、非常罕見(< 1/10,000)。

表五 慢性鼻竇炎併鼻息肉臨床試驗中發生之藥物不良反應

| | |
|--------------------|------------------------------|
| 神經系統 常見 | 頭痛、暈眩 |
| 肌肉骨骼和結締組織異常 常見 | 關節痛 |
| 胃腸道異常 常見 | 上腹部疼痛 |
| 全身性異常與注射部位異常 常見 | 注射部位反應(注射部位反應、注射相關反應、注射部位疼痛) |

8.1.3 慢性自發性蕁麻疹(CSU)

安全性資訊摘要

成人及12歲以上的青少年病人

已在3項為期12週(CSU試驗2)和24週(CSU試驗1和3)的安慰劑對照、多劑量臨床試驗中評估喜瑞樂治療CSU的安全性。在CSU試驗1和2中，病人在整個治療期間接受每4週投與之喜瑞樂75、150或300毫克或安慰劑治療加上H1抗組織胺背景治療。在CSU試驗3中，病人隨機分配到每4週接受喜瑞樂300毫克或安慰劑治療加上H1抗組織胺背景治療。下述資料反映納入於3項臨床試驗中並接受至少1劑喜瑞樂的733位病人中喜瑞樂的曝藥情形，包括684位病人曝藥達12週，427位曝藥達24週。接受喜瑞樂300毫克病人的平均年齡為43歲，75%為女性，89%為白人。接受喜瑞樂150毫克及75毫克病人的人口統計

學概況相似。

表六顯示發生於 $\geq 2\%$ 接受喜瑞樂(150或300毫克)治療的病人中且發生率高於安慰劑治療病人的不良反應。合併試驗2以及試驗1和3前12週的不良事件。

| 表六: 發生於 $\geq 2\%$ 接受喜瑞樂治療的病人中且發生率高於安慰劑治療病人的藥物不良事件(第1天至第12週) | | | |
|---|--------------|--------------|----------------|
| 藥物不良事件 (根據MedDRA編碼用辭) | CSU試驗1、2和3匯集 | | |
| | 150毫克(n=175) | 300毫克(n=412) | 安慰劑 (n=242) |
| 胃腸道異常* | | | |
| 噁心 | 2 (1.1%) | 11 (2.7%) | 6 (2.5%) |
| 感染與寄生* | | | |
| 鼻咽炎 | 16 (9.1%) | 27 (6.6%) | 17 (7.0%) |
| 竇炎 | 2 (1.1%) | 20 (4.9%) | 5 (2.1%) |
| 上呼吸道感染 | 2 (1.1%) | 14 (3.4%) | 5 (2.1%) |
| 病毒性上呼吸道感染 | 4 (2.3%) | 2 (0.5%) | (0.0%) |
| 肌肉骨骼與結締組織異常* | | | |
| 關節痛 | 5 (2.9%) | 12 (2.9%) | 1 (0.4%) |
| 神經系統異常* | | | |
| 頭痛 | 21 (12.0%) | 25 (6.1%) | 7 (2.9%) |
| 呼吸道，胸腔與縱膈膜異常* | | | |
| 咳嗽 | 2 (1.1%) | 9 (2.2%) | 3 (1.2%) |

* MedDRA (15.1)系統器官分類

試驗1和3的24週治療期間通報的其他反應[發生於 $\geq 2\%$ 接受喜瑞樂(150或300毫克)治療的病人中且發生率高於安慰劑治療病人]包括：牙痛、真菌感染、泌尿道感染、肌痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、周邊水腫、發燒、偏頭痛、竇性頭痛、焦慮、口咽疼痛、氣

喘、蕁麻疹及禿髮。

注射部位反應

相較於2位安慰劑治療病人(0.8%)，有較多喜瑞樂治療病人[300毫克治療下11位病人(2.7%)，150毫克治療下1位病人(0.6%)]於試驗期間發生注射部位反應，不論嚴重性。注射部位反應的類別包括：腫脹、紅斑、疼痛、瘀青、搔癢、出血及蕁麻疹。並無任何反應導致退出試驗或中止治療。

兒童使用

慢性自發性蕁麻疹

已針對納入於3項隨機分配、安慰劑對照試驗CSU中的39位12至17歲的病人(喜瑞樂29位、安慰劑10位)，評估喜瑞樂治療CSU青少年病人的安全性及有效性。觀察到每週搔癢程度評分數值下降，且不良反應與18歲以上病人的通報相似。

喜瑞樂尚無針對12歲以下的CSU病人進行臨床試驗。考量到 ≥ 12 歲的病人接受喜瑞樂治療時觀察到的無防禦性過敏與惡性腫瘤風險，風險—效益評估的結果並不支持讓 <12 歲的病人使用喜瑞樂。因此，不建議將喜瑞樂用於此一病人族群。

自發性通報之不良反應(發生頻率未知)

經由喜瑞樂上市後主動通報系統，已辨認出下列不良反應。由於自行通報這些反應的族群並無特定規模，無法確實估計發生頻率，因而將發生頻率歸類為成未知。藥物不良反應係根據國際醫學用語詞典(MedDRA)中的系統器官分類列出。每個系統器官分類中，依嚴重度遞減的方式列舉各藥物不良反應(ADR)。

免疫系統疾病(請參閱「警語及注意事項」)：初次或後續使用喜瑞樂之後，曾出現無防禦性過敏(anaphylaxis)或類無防禦性過敏反應，血清疾病。

皮膚和皮下組織異常：禿頭。

血液及淋巴系統異常：自發性嚴重血小板減少。

呼吸、胸部及縱膈異常：Churg Strauss症候群(亦即嗜酸性白血球肉芽腫伴隨多發性血管炎)

肌肉骨骼、結締組織異常：關節痛、肌肉疼痛、關節水腫。

8.1.4 特殊藥物不良反應說明

無防禦性過敏 (anaphylaxis)

在上市後的通報，根據估計暴藥超過500,000病人年中觀察到無防禦性過敏的總人數中，使用喜瑞樂病人出現無防禦性過敏反應的頻率估計為0.2%。

-

血小板減少症

在臨床試驗中，有少數病人出現血小板數低於實驗室正常範圍的下限。這些變化皆與出血事件或血紅素下降無關。人類(6歲以上的病人)身上並未觀察到如非人靈長類一般血小板數持續下降的情形(參見非臨床安全性數據)。在上市後經驗中曾通報有血小板偏低的情形。

寄生蟲感染

在長期處於蠕蟲感染高風險的過敏性氣喘病人中，一項安慰劑對照組試驗顯示，在以omalizumab治療時感染率輕微上升，但不具統計學上顯著性。病程、嚴重性及對感染治療的反應均無差異(參見警語與注意事項)。

8.1.5 相關特定不良事件內容敘述

接受喜瑞樂治療的病人曾通報下列不良事件，但不良事件與使用喜瑞樂之間的因果關係尚未確立。

惡性腫瘤

與對照組比較，在成人及12歲以上青少年最初臨床試驗期間，治療組腫瘤的數值有不平衡的升高，但兩組所觀察到的病例數皆不常見 (<1/100)。

在後續的觀察性試驗中，針對5007名接受喜瑞樂治療與2829名未接受喜瑞樂治療的病人追蹤達5年並進行比較，兩組每1000名病人年(patient years)的原發性惡性腫瘤發生率分別為16.01 (295/18426病人年)與19.07 (190/9963病人年)，並未顯示惡性腫瘤風險的增加 (發生率比0.84, 95%信賴區間0.62-1.13)。在其他隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗的進一步分析中，共有4254名病人接受喜瑞樂，3178名病人接受安慰劑，兩組每1000名病人年(patient years)的惡性腫瘤發生率分別為4.14 (14/3382病人年)以及4.45 (11/2474病人年) (發生率比0.93, 95%信賴區間0.39-2.27)。

喜瑞樂臨床試驗計劃中，整體觀察到的惡性腫瘤發生率，與一般族群的發生率相當(請參閱「警語及注意事項」)。

於6歲至12歲以下兒童所進行的最初臨床試驗中，omalizumab治療組無惡性腫瘤的案例，安慰劑組有一例惡性腫瘤。

然而，因試驗的限制而仍無法排除 Omalizumab有潛在致癌的風險。

動脈血栓栓塞事件 (Arterial Thromboembolic Events; ATE)

於對照設計的臨床試驗及觀察性試驗的期中分析期間，發現動脈血栓栓塞事件的件數分佈不平均 (imbalance) 現象。動脈血栓栓塞，包括中風、暫時性腦缺血、心肌梗塞、不穩定狹心症、及心血管的死亡事件 (包括不明原因的死亡)。

在觀察性試驗的最終分析中，喜瑞樂治療病人與對照病人的動脈血栓栓塞事件發生率分別為每1000病人年7.52 (115/15286病人年)與5.12 (51/9963病人年)。在一項對照基期心血管風險因子的多重變數分析中，危險比為1.32 (95%信賴區間為0.91-1.91)。在匯集每項試驗期間為8週以上、隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗的單獨分析中，喜瑞樂治療病人與安慰劑組病人每1000病人年的動脈血栓栓塞事件比分別為2.69 (5/1856病人年)與2.38 (4/1680病人年) (發生率比1.13, 95%信賴區間0.24-5.71)。

9 過量

尚無過量的案例報告。喜瑞樂的最大耐受劑量尚未確定。曾有病人投與單一靜脈注射劑量達4000毫克，但無證據顯示有劑量限定的毒性。給與病人最高累積劑量為44,000毫克超過20週，並

未導致任何難以處理的急性效應。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Omalizumab為基因重組的類人化單株抗體，可選擇性與人類IgE結合。此抗體為kappa免疫球蛋白G1 (IgG1 kappa)，含有人類基本架構區及可與IgE結合的嚙齒類互補決定區。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 過敏性氣喘及慢性鼻竇炎併鼻息肉病人

IgE在呼吸道發炎疾病的病理生理學扮演居中作用角色。當IgE和肥大細胞及嗜鹼細胞表面的FcεRI(高親和力IgE接受體)結合，並和過敏原交叉連結時，會開始啟動過敏反應，導致這些作用細胞去顆粒化而釋出組織胺、白三烯素、細胞激素 (cytokines) 及其他媒介物質。這些媒介物質和過敏性氣喘的病理生理學相關，包括呼吸道腫脹、平滑肌收縮及改變與發炎過程相關的細胞活性，並造成過敏性疾病的症狀，例如支氣管收縮、黏液產生、氣喘、呼吸困難、胸部緊繃、鼻塞、打噴嚏、搔癢、流鼻水及鼻癢、流眼淚。

Omalizumab和IgE結合，以防止IgE和FcεRI結合，因此減少了可以啟動過敏反應的游離IgE量。利用omalizumab治療異位性體質的病人時，明顯地減少FcεRI接受體。此外，自受試者分離出嗜鹼細胞進行體外試驗，利用過敏原刺激，發現喜瑞樂治療後所釋出的組織胺較治療前降低約90%。Xolair治療會抑制IgE誘發的發炎反應，這部分已由血液與組織嗜酸性白血球減少與發炎介質(包括IL-4、IL-5與先天性、適應性與非免疫細胞的IL-13)的降低獲得證實。

10.2.2 過敏性氣喘病人

在氣喘病人臨床試驗投與起始劑量後的一小時內，游離IgE的血清濃度會隨著劑量的增加而降低，並維持在整個投藥期間。在建議劑量下，游離IgE的平均血清濃度減少96%以上。投與起始劑量後，由於omalizumab：IgE複合物的形成，其排除較游離IgE慢，使得血清總IgE濃度（如：結合與未結合）升高。利用標準方法檢驗，在給與起始劑量後16週，總IgE的平均血清濃度高於治療前的5倍。停藥後，喜瑞樂誘發的總IgE增加及降低游離IgE會回復，藥物消失後，未發現IgE的濃度反彈性地升高。喜瑞樂停藥後，總IgE濃度仍未回復到治療前的濃度達一年之久。

10.2.3 慢性鼻竇炎併鼻息肉病人

慢性鼻竇炎併鼻息肉病人的臨床試驗中，Xolair治療會導致血清游離IgE減少以及血清總IgE濃度升高，與過敏性氣喘病人的觀察結果相近。根據表三及表四的劑量與頻率(請參閱「用法用量」章節)，每2週或4週重複給藥一次後，平均投藥前血清游離IgE濃度降低約95%，並於16至24週治療期間維持穩定。IgE的總血清濃度會因為體內形成omalizumab-IgE複合物而升高，此複合物的排除速度較游離IgE緩慢。根據表三及表四的劑量與頻率(請參閱「用法用量」章節)，每2週或4週重複給藥一次後，第16週的平均投藥前血清總IgE濃度高於治療前濃度3至4倍，並於16至24週治療期間維持穩定。

10.2.4 慢性自發性蕁麻疹(CSU)病人

目前有許多有關CSU病因的理論，其中包括一個推測為自體免疫來源的理論。目前已從部分CSU病人的血清中分離出IgE與其接受體FcεRI的自體免疫抗體。這些自體抗體可活

化嗜鹼細胞或巨細胞導致體內釋放出組織胺。

其中一個omalizumab在CSU之作用機轉假設為omalizumab可降低血液及接連皮膚中游離IgE的濃度，進而調降IgE表面接受體的效果，再經FcεRI路徑降低下游訊號而抑制細胞活化及發炎反應，故可降低CSU的發生率及症狀嚴重程度。另一個假設則是透過降低血液循環中游離IgE的濃度，導致表皮巨細胞的快速且非特異性減敏作用。FcεRI調降作用可能協助維持此反應。

在針對CSU病人的臨床試驗中，omalizumab治療會造成游離IgE出現具劑量依賴性的下降，並增加血清中的總IgE濃度，這與在過敏性氣喘病人身上觀察到的現象類似。於投與第一劑皮下劑量3天後，觀察到游離IgE的最大抑制效果。每4週重複投藥後，投藥前的游離IgE血清濃度會於12及24週的治療期間維持穩定。投與第一劑藥物後總IgE的血清濃度會因為體內形成omalizumab:IgE複合物而升高，其排除速度較游離IgE緩慢。每4週重複投藥75毫克至300毫克後，第12週的平均投藥前總IgE血清濃度比治療前高2至3倍，且於12至24週治療期間維持穩定。停止投與喜瑞樂後的16週無治療追蹤期間，游離IgE的濃度增加且總IgE濃度下降至接近治療前濃度。

10.3 臨床前安全性資料

經由成年及幼年獼猴的試驗沒有證據顯示會因肥大細胞釋放顆粒而產生全身性的過敏反應。在猴子可發現血液當中有omalizumab與IgE抗體的複合物，然而並無證據顯示投與omalizumab後在任何的器官（包括腎臟）會導致免疫複合物誘發的疾病。Omalizumab:IgE複合物不會結合補體或媒介補體相關的細胞毒性。

長期投與omalizumab，劑量高達250毫克/公斤（至少14倍的臨床使用最高建議劑量毫克/公斤）對非人類之靈長類動物(成年及幼年動物)有很好的耐受性，除了在血清濃度超出一般人類樞紐試驗最大劑量的情況下，某些靈長類動物發現與劑量相關的血小板數量減少。幼猴對血小板反應較比成猴敏感。此外，於獼猴注射部位可觀察到急性出血與發炎，此為重複的皮下注射異體蛋白質而導致的持續性局部免疫反應。Omalizumab並無執行正式的致癌性試驗。

皮下或靜脈注射後，在一些猴子會檢測到omalizumab的抗體。對於異體蛋白質的投與，此種現象並不是不可預期的。有些動物由於omalizumab的高血清濃度、高IgE濃度或兩者兼具，造成無法確實檢測是否產生omalizumab的抗體。但是動物在試驗的整個試驗過程維持omalizumab高血清濃度，亦未發現因為omalizumab的抗體存在而產生的明顯毒性。

動物的生殖、乳汁分泌及生育力試驗請參閱「懷孕、哺乳、具生育能力的女性和男性」章節之敘述。

11 藥物動力學特性

11.1 吸收

皮下投與omalizumab，被吸收的平均絕對生體可用率為62%。在患有氣喘或CSU的成人及青少年病人皮下單一劑量投與後，omalizumab會被緩慢吸收，並於平均6-8天後達最高血清濃度。氣喘病人多次投與omalizumab後，於穩定狀態下自第0天至第14天血清濃度-時間曲線下面積達到初始劑量的6倍。

Omalizumab的藥物動力學在劑量大於0.5毫克/公斤時呈線性。CSU病人給與每4週75毫克、150毫克或300毫克的劑量後，omalizumab的最低血清濃度的增加與劑量增加呈比例關係。

11.2 分佈

在體外試驗，omalizumab與免疫球蛋白E形成有限大小的複合物。於體外或體內並無觀察到沈澱複合物及大於一百萬道爾頓 (Daltons) 的複合物。

根據群體藥物動力學結果顯示，omalizumab在過敏性氣喘病人和CSU病人的體內分佈狀況類似。氣喘病人於皮下投與omalizumab後的擬似分佈體積為 78 ± 32 毫升/公斤。

11.3 排除

Omalizumab的清除包括IgG的清除以及經由專一性的結合與IgE形成複合物的清除等機轉。肝臟清除IgG包括在肝臟的網狀內皮組織系統 (RES) 及內皮狀細胞中的破壞。完整的IgG亦被分泌於膽汁中。氣喘病人，omalizumab血清排除半衰期平均為26天，擬似清除率平均為 2.4 ± 1.1 毫升/公斤/天。擬似清除率會隨體重加倍而加倍。根據群體藥物動力學模擬結果，omalizumab在CSU病人體內達穩定狀態下的血清排除半衰期平均為24天，且穩定狀態下的擬似清除率對應於80公斤病人相當於3.0毫升/公斤/天。

11.4 病人特性

氣喘病人：分析omalizumab的群體藥物動力學來評估對於人口特性的作用。根據這些有限資料之分析結果，不同年齡 (6-76歲)、種族、性別或身體質量指數不需調整劑量。

慢性鼻竇炎併鼻息肉病人：Omalizumab的族群藥物動力學分析指出，omalizumab的藥物動力學在慢性鼻竇炎併鼻息肉與在氣喘一致。進行圖形共變量分析，評估人口統計學特性與其他因子對omalizumab暴露量與臨床反應的影響。這些分析證實不需根據年齡(18至75歲)或性別調整劑量。由於慢性鼻竇炎併鼻息肉病人的種族與族裔資料有限，無法判定是否需調整劑量。

CSU病人：以群體藥物動力學評估人口統計學共變數與其他因子對omalizumab曝藥量的影響。此外，透過分析omalizumab濃度與臨床反應之間的關係評估共變數的影響。根據這些資料分析結果，不需根據CSU病人的年齡(12至75歲)、種族/人種、性別、體重、身體質量指數、基準點IgE、抗FcεRI自體抗體或併用H2抗組織胺或白三烯素受體拮抗劑(LTRA)調整劑量。

11.5 腎臟與肝臟功能不全的病人

在過敏性氣喘和CSU病人，目前未有腎或肝功能不全病人的相關藥物動力學或藥效動力學數據 (請參閱「警語及注意事項」)。

12 臨床試驗資料

12.1 過敏性氣喘

成人及12歲以上青少年

喜瑞樂的安全性和療效是以5個隨機、雙盲，以安慰劑為對照組、多中心的臨床試驗來評估。

在研究1和研究2兩個完全相同，為期16週的研究中，以omalizumab作為輔助性治療之安全性和療效，在1,071位雖然以吸入性皮質類固醇來治療 (beclomethasone dipropionate 500至1,200 micrograms/日) 但仍有過敏性氣喘症狀病人中得到證實。

在這兩個試驗中，omalizumab治療組在氣喘惡化 (氣喘症狀惡化需要全身性皮質類固醇，或病人基期的beclomethasone藥量加倍) 的主要變數表現均優於安慰劑組。Omalizumab組的氣喘惡化的數目明顯較低 (在研究1和2其p值分別為 $p=0.006$ 和 $p<0.001$)。只有少數omalizumab治療組病人有氣喘惡化的現象 (在研究1為14.6%比23.3%， $p=0.009$ ；在研究2為12.8%比

30.5% · $p < 0.001$)。

在雙盲、延伸期至1年的兩個研究中，相對於安慰劑組病人，omalizumab治療組病人氣喘惡化頻率的降低，仍然維持其良好表現。

在研究1和研究2中，在28週核心試驗結束時，與在安慰劑組觀察到的相較，喜瑞樂治療組在以Juniper氏生活品質有效問卷所測量之與氣喘相關的生活品質中，證實有著具有臨床意義的改善(在研究1和研究2與安慰劑組的差異 $p \leq 0.001$)。

在研究3中，omalizumab的安全性和皮質類固醇減量效果試驗，在246位每日需要高劑量吸入性皮質類固醇(fluticasone ≥ 1000 micrograms/日)、且允許使用beta2致效劑作治療的嚴重過敏性氣喘病人中，得到證實。此研究包括16週的類固醇穩定期並加入研究藥物，再接以16週的類固醇減量期。相對於安慰劑組，omalizumab治療組病人在治療期結束時，吸入性皮質類固醇劑量降低的比例明顯較高(中位數60%比50%， $p = 0.003$)。omalizumab治療組病人能降低fluticasone劑量至 ≤ 500 micrograms/日的比率為60.3%，而安慰劑組為45.8%。

在研究4中，omalizumab的安全性和療效，在405位合併過敏性氣喘和終年性過敏性鼻炎病人中，得到證實。符合受試條件病人必須同時患有症狀性過敏氣喘和終年性過敏性鼻炎。在以 ≥ 400 micrograms的Budesonide Turbohaler治療外，以omalizumab或安慰劑進行為期28週輔助性治療。試驗中允許病人使用長效beta2致效劑(39%)和鼻用皮質類固醇藥物(17%)。

研究4的共同主要試驗終點為氣喘惡化發生率(氣喘症狀惡化而需要全身性皮質類固醇，或將病人基期budesonide藥量加倍)，以及每組治療組的病人在治療期結束時，其氣喘和鼻炎對生活品質影響的評量(Juniper氏生活品質評量表)相較於基期有 ≥ 1.0 的改善。相較於安慰劑組的病人，以omalizumab治療的病人，其氣喘惡化發生率有明顯降低(20.6% omalizumab組比30.1%安慰劑組， $p = 0.02$)。以omalizumab治療的病人，其氣喘和鼻炎對生活品質影響評量有 ≥ 1.0 改善者，也明顯多於安慰劑組(57.7% omalizumab組比40.6%安慰劑組， $p < 0.0001$)。

相對於安慰劑組，以omalizumab治療的病人，氣喘惡化的減少與生活品質的改善，可從統計學上鼻炎和氣喘症狀及肺功能的顯著性改善呈現上看出端倪。

在研究5中，喜瑞樂的療效與安全性，在一項28週，419位年齡12-79歲罹患嚴重過敏氣喘的病人，這些病人即使接受 > 1000 micrograms的beclomethasone dipropionate(或相同效果藥物)加上長效型beta2致效劑，其肺功能仍然降低(第一秒用力呼氣量預測值的40%-80%)，且氣喘症狀控制不良的研究中得到證實。符合本試驗條件的病人，病人有多發性氣喘惡化而需要全身性皮質類固醇治療，或是過去幾年即使有持續以高劑量吸入型皮質類固醇和長效型beta2致效劑治療，但仍然曾經因為嚴重氣喘惡化入院或送至急診室。以皮下注射型喜瑞樂或安慰劑，作為 > 1000 micrograms的beclomethasone dipropionate(或相同效果藥物)加上長效型beta2致效劑的輔助性治療。本試驗允許口服性皮質類固醇(22%)、theophylline(27%)以及anti-leukotriene(35%)維持性治療。在治療期間，同時使用的氣喘治療沒有改變。

氣喘惡化需要突發性使用全身性皮質類固醇治療的頻率，為主要試驗終點。Omalizumab可減少氣喘惡化發生率19%($p = 0.153$)。進一步的評估顯示，喜瑞樂治療組在減少氣喘嚴重惡化(病

人最佳肺功能降至60%以下且需要全身性皮質類固醇)、降低氣喘相關急診(包括住院、急診室、以及未與醫師預約的回診)以及醫師治療效果的整體評量、氣喘相關生活品質(AQL)、氣喘症狀和肺功能等方面的改善，確有統計上顯著性($p < 0.05$)。醫師治療效果的整體評量，是以上5個研究中的治療醫師進行氣喘控制作為概略性評量。醫師可針對最大呼氣流量、日間和夜間症狀、急救藥物使用、肺活量測定以及惡化程度來評量。在這5項研究中，與安慰劑組病人相比，喜瑞樂治療組中很明顯有較多比例的病人，經評估有達到顯著改善或完全控制其氣喘症狀。

6歲至12歲以下兒童

主要支持喜瑞樂用於6歲及12歲以下兒童的療效及安全性證據來自一項隨機雙盲安慰劑組對照設計的多中心試驗(研究6)和一項支持性試驗(研究7)。

研究6為一項52週的試驗，於628名即使規則性使用吸入性類固醇 (fluticasone DPI \geq 200 mcg/日或其相當的劑量) 並附加或未附加其他控制氣喘的藥物治療，仍未能達到控制的過敏性氣喘病人，加上喜瑞樂治療後，評估其安全性及療效。符合試驗資格的病人需診斷為氣喘 > 1 年，且皮膚測試結果至少對一種常年性空氣過敏原呈陽性反應，並具有中度至重度持續性氣喘的臨床特徵病史，包括白天和夜間症狀，且在參加試驗的前一年內，曾有氣喘症狀惡化的病史。病人允許維持長效乙二型作用劑(β_2 -agonist) (67.4%)、anti-leukotriene (36.6%) 和口服類固醇 (1.3%) 的治療。最初治療的24週，病人的類固醇劑量維持在基值的劑量，之後的28週治療期間，可調整吸入性類固醇的劑量。

臨床上氣喘症狀顯著惡化的定義為經由試驗者臨床診斷為氣喘症狀惡化，需將吸入性類固醇劑量增加兩倍至少3天，及/或需使用救援性藥品全身性 (口服或靜脈注射) 類固醇至少3天。

在52週雙盲性治療期間的症狀惡化率，基值為 $FEV_1 > 80\%$ 的喜瑞樂組病人，氣喘症狀惡化的比例比安慰劑組低43% ($p < 0.001$)。相較於安慰劑組病人，喜瑞樂組病人無論於基值是否併用長效乙二型作用劑，氣喘症狀惡化的比例均降低，且具統計上的差異。併用長效乙二型作用劑者較安慰劑組低45% ($p < 0.001$)，未併用長效乙二型者較安慰劑組低42% ($p = 0.011$)。

研究7是一項28週的隨機、雙盲性、安慰劑對照組設計試驗，主要評估334名6至12歲患有氣喘以吸入性類固醇控制良好的兒童的安全性。治療最初的16週，病人的類固醇劑量維持在基值的劑量不變，接下來的12週進入類固醇劑量降低期。此研究評估降低beclomethasone dipropionate (BDP) 劑量的百分比，以及在第28週降低BDP劑量之病人的比例。在第28週，喜瑞樂組BDP劑量降低的百分比大於安慰劑組 (降低中間比例100%比66.7%， $p = 0.001$)，且BDP劑量降低的病人比例較高 ($p = 0.002$)。類固醇劑量降低期間，omalizumab組氣喘症狀惡化的頻率及發生率較低 (平均比例0.42比0.72， $p < 0.001$ ；症狀惡化病人的百分比18%比39%， $p < 0.001$)。在24週治療期間，最初的16週有明顯的趨勢顯示omalizumab對降低症狀惡化的頻率及發生率具有較佳的效果。在治療第28週，Omalizumab組病人有55.7%完全降低(100%)類固醇的劑量，安慰劑組為43.2%。此外，類固醇劑量降低 $\geq 50\%$ 的病人比例，omalizumab組病人多於安慰劑組 (80.4%比69.5%， $p = 0.017$)。

在上述兩個研究中 (研究6和7) 均進行一項醫師的整體評估，由治療的醫師進行廣泛的評量氣喘的控制。醫師可以考量PEF，白天和夜間症狀，救援藥物的使用，肺活量測定及症狀的惡化。

兩個研究均顯示喜瑞樂治療組的病人被判定達到明顯改善或氣喘完全控制的比例明顯大於安慰劑組。

12.2 慢性鼻竇炎併鼻息肉

於兩項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照且試驗對象為慢性鼻竇炎併鼻息肉病人的臨床試驗，評估Xolair的安全性與療效(試驗1，N = 138；試驗2，N = 127)。病人每2週或4週根據表三及表四的劑量與頻率(請參閱「用法用量」章節)接受皮下注射Xolair或安慰劑一次。試驗期間所有病人均接受鼻腔內mometasone背景治療。病人不需要曾接受鼻及鼻竇手術或曾使用全身性皮質類固醇，即可納入試驗。病人接受Xolair或安慰劑共24週，接著進行4週追蹤期。表七列出人口統計學與基期特徵(包括過敏性共病症)。

表七 鼻息肉試驗之人口統計學與基期特徵

| 參數 | 鼻息肉試驗1 N=138 | 鼻息肉試驗2 N=127 |
|------------------------------|-----------------|-----------------|
| 平均年齡(歲) (SD) | 51.0 (13.2) | 50.1 (11.9) |
| %男性 | 63.8 | 65.4 |
| 前一年曾使用全身性皮質類固醇的病人(%) | 18.8 | 26.0 |
| 平均雙側內視鏡NPS* (SD) · 範圍0-8 | 6.2 (1.0) | 6.3 (0.9) |
| 平均鼻塞(NC)分數* (SD) · 範圍0-3 | 2.4 (0.6) | 2.3 (0.7) |
| 平均嗅覺分數* (SD)範圍0-3 | 2.7 (0.7) | 2.7 (0.7) |
| 平均SNOT-22總分* (SD)範圍0-110 | 60.1 (17.7) | 59.5 (19.3) |
| 平均血液嗜酸性白血球(細胞/ μ l) (SD) | 346.1 (284.1) | 334.6 (187.6) |
| 平均總IgE IU/mL (SD) | 160.9 (139.6) | 190.2 (200.5) |
| 氣喘(%) | 53.6 | 60.6 |
| 輕度(%) | 37.8 | 32.5 |
| 中度(%) | 58.1 | 58.4 |
| 重度(%) | 4.1 | 9.1 |
| 因接受阿斯匹靈而惡化的呼吸疾病(%) | 19.6 | 35.4 |
| 過敏性鼻炎 | 43.5 | 42.5 |

SD = 標準差；NPS = 鼻息肉分數；SNOT-22 = 鼻及鼻竇結果檢測22項問卷；IgE = 免疫球蛋白E；IU = 國際單位。針對NPS、NCS、嗅覺、鼻涕逆流、流鼻水以及SNOT-22分數，分數越高代表疾病嚴重度越高

試驗共同主要指標為第24週的雙側鼻息肉分數(NPS)與每日鼻塞分數(NCS)平均值。於基期及預定的時間點，透過內視鏡測量NPS並評分(每側鼻孔0 – 4分)，計算總NPS (由最佳0分至最差8分)。以每日NCS (由最佳0分至最差3分)評估鼻塞程度。隨機分配前，無論是否使用鼻腔內mometasone，病人必須具有NPS ≥ 5且每週平均NCS > 1。兩項試驗中的兩個治療組基期時平均NPS相近。

在鼻息肉試驗1與試驗2中，接受Xolair病人的NPS與每週平均NCS自基期至第24週的改善效果在統計學上顯著優於接受安慰劑的病人。表九提供鼻息肉試驗1與試驗2結果。

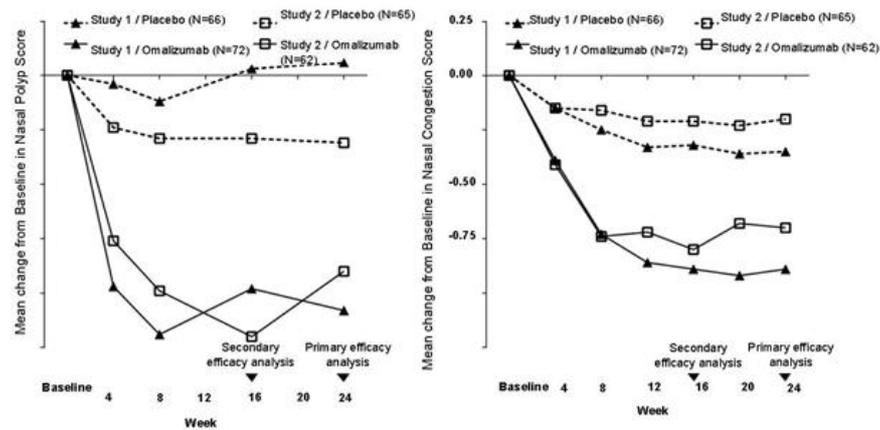
兩項試驗中於第4週的首次評估時，即觀察到Xolair組的NPS與NCS改善效果優於安慰劑組，如圖一所示。試驗1中，第4週Xolair NPS相較於基期的變化與安慰劑相比的LS平均差異為-0.92 (95% CI: -1.37, -0.48)，試驗2為-0.52 (95% CI: -0.94, -0.11)。試驗1中，第4週Xolair NCS相較於基期的變化與安慰劑相比的LS平均差異為-0.25 (95% CI: -0.46, -0.04)，試驗2為-0.26 (95% CI: -0.45, -0.07)。然而，此時進行的統計檢測為非預定的(not pre-specified)。

表八 鼻息肉試驗1與試驗2的第24週鼻息肉分數與每日鼻塞分數的7日平均值相較於基期的變化

| | 鼻息肉試驗1 | | 鼻息肉試驗2 | |
|----------------|--------------|--------|--------------|--------|
| | 安慰劑 | Xolair | 安慰劑 | Xolair |
| 人數 | 66 | 72 | 65 | 62 |
| 鼻息肉分數 | | | | |
| 基期平均值 | 6.32 | 6.19 | 6.09 | 6.44 |
| 第24週時LS平均變化 | 0.06 | -1.08 | -0.31 | -0.90 |
| 相較於安慰劑之LS平均值差異 | -1.14 | | -0.59 | |
| 差異值的95%信賴區間 | -1.59, -0.69 | | -1.05, -0.12 | |
| p值 | <0.0001 | | 0.0140 | |
| 每日鼻塞分數的7日平均值 | | | | |
| 基期平均值 | 2.46 | 2.40 | 2.29 | 2.26 |
| 第24週時LS平均變化 | -0.35 | -0.89 | -0.20 | -0.70 |
| 相較於安慰劑之LS平均值差異 | -0.55 | | -0.50 | |
| 差異值的95%信賴區間 | -0.84, -0.25 | | -0.80, -0.19 | |
| p值 | 0.0004 | | 0.0017 | |

LS = 最小平方

圖1 鼻息肉試驗1與鼻息肉試驗2中依治療組別分類的鼻塞分數自基期的平均變化與鼻息肉分數自基期的平均變化



12.2 慢性鼻竇炎併鼻息肉

關鍵次要評估指標為評估第24週全鼻症狀評分(total nasal symptom score, TNSS)相較於基期的變化。病人通報的TNSS為四項平均加權各項每日症狀分數加總的結果：NCS、嗅覺分數、後側鼻漏分數以及前側鼻漏分數。TNSS介於最佳0分至最差12分之間。相較於安慰劑，Xolair可顯著改善每日TNSS平均值。試驗1中，自基期至第24週變化的LS平均差異為-1.91分(95% CI：-2.85，-0.96； $p = 0.0001$)，試驗2為-2.09分(95% CI：-3.00，-1.18； $p < 0.0001$)。

Xolair可顯著改善SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test,鼻及鼻竇結果檢測)，這項檢測結合鼻及鼻竇症狀測量結果與心理及睡眠障礙測量結果。SNOT-22，介於最佳0分至最差110分之間。試驗1中，Xolair的SNOT-22自基期至第24週變化相較於安慰劑的LS平均差異為-16.12 (95% CI：-21.86，-10.38； $p < 0.0001$)，試驗2為-15.04 (95% CI：-21.26，-8.82； $p < 0.0001$)。

相較於安慰劑，Xolair亦可顯著改善每日UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test，賓州大學嗅覺檢定法)平均值。UPSIT介於最差0分至最佳40分之間。試驗1中，Xolair自基期至第24週變化相較於安慰劑的LS平均差異為3.81分(95% CI：1.38，6.24； $p = 0.0024$)，試驗2為3.86分(95% CI：1.57，6.15； $p = 0.0011$)。

兩項試驗均於第4週初次評估時，即觀察到對TNSS與SNOT-22的改善效果。此外，兩項試驗亦於第8週首次評估時觀察到對UPSIT的改善效果。試驗1中，第4週Xolair TNSS相較於基期的變化與安慰劑相比的LS平均差異為-0.97 (95% CI：-1.61，-0.33)，試驗2為-1.18 (95% CI：-1.76，-0.59)。試驗1中，第4週Xolair SNOT-22相較於基期的變化與安慰劑相比的LS平均差異為-10.43 (95% CI：-15.08，-5.79)，試驗2為-8.84 (95% CI：-13.84，-3.84)。試驗1中，第8週Xolair UPSIT相較於基期的變化與安慰劑相比的LS平均差異為3.72 (95% CI：1.54，5.90)，試驗2為5.12 (95% CI：2.57，7.67)。這些分析為非預定的(not pre-specified)。

其他次要評估指標分析包含第16週的NPS與NCS評估。相較於安慰劑，第16週時Xolair可顯著改善NPS (由最佳0分至最差8分)。試驗1中，Xolair自基期至第16週變化相較於安慰劑的LS平均差異為-1.01 (95% CI：-1.43，-0.60； $p < 0.0001$)，試驗2為-0.91 (95% CI：-1.39，-0.44； $p = 0.0002$)。相較於安慰劑，第16週時Xolair可顯著改善NCS (由最佳0分至最差3分)。試驗1中，Xolair的每日NCS平均值自基期至第16週變化相較於安慰劑

的LS平均差異為-0.57 (95% CI : -0.83 , -0.31 ; p < 0.0001) , 試驗2為-0.59 (95% CI : -0.87 , -0.30 ; p < 0.0001) 。

在24週治療期間的預定(pre-specified)救援治療(全身性皮質類固醇連續使用≥ 3天或鼻息肉切除術)整合分析中 , Xolair組須接受救援治療的病人比例低於安慰劑(分別為2.3%與6.2%) 。Xolair曾接受救援治療的勝算比相較於安慰劑為0.38 (95% CI : 0.10 , 1.49) 。兩項試驗均未通報有個案進行鼻及鼻竇手術 。

12.3 慢性自發性蕁麻疹(CSU)

成人及12歲以上的青少年病人

已在2項為期24週(CSU試驗1 ; n= 319)和12週(CSU試驗2 ; n=322)的安慰劑對照、多劑量臨床試驗中評估喜瑞樂治療CSU的安全性及療效。病人接受每4週皮下注射喜瑞樂75、150或300毫克治療加上H1抗組織胺背景治療，為期24週或12週，之後為16週的清除觀察期。療效分析中一共納入640位病人(165位男性，475位女性)。大部分病人為白人(84%)，年齡中位數為42歲(範圍12至72歲)。

每週以蕁麻疹活性七日量表(UAS7，範圍0至42分)測量疾病程度，UAS7包含每週搔癢程度評分(範圍0至21分)及每週蕁麻疹膨疹數量評分(hive count score) (範圍0至21分)。儘管已使用H1抗組織胺治療至少2週，所有病人在隨機分配前都必須達到UAS7 ≥ 16分、每週搔癢程度評分≥ 8分。

基期時治療組間的平均每週搔癢程度評分相當均衡，儘管使用核准劑量之H1抗組織胺，分數範圍仍介於13.7及14.5間。納入時治療組間通報的CSU病程中位數介於2.5及3.9年間(整體受試者範圍為0.5至66.4年)。

在CSU試驗1和2這2項試驗中，第12週時接受喜瑞樂150毫克或300毫克治療的病人每週搔癢程度評分與每週蕁麻疹膨疹數量的降低幅度大於安慰劑治療病人。提供CSU試驗1中的代表性結果(表九)；在CSU試驗2中觀察到相似的結果。75毫克的劑量並未證實有一致的療效證據，因此並未被核准。

表九: CSU試驗1^a，自基期至第12週每週搔癢程度和每週蕁麻疹膨疹數量之變化

| | 喜瑞樂 75毫克 | 喜瑞樂 150毫克 | 喜瑞樂 300毫克 | 安慰劑 |
|--------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| 人數 | 77 | 80 | 81 | 80 |
| 每週搔癢程度評分 | | | | |
| 基期平均值(SD) | 14.5 (3.6) | 14.1 (3.8) | 14.2 (3.3) | 14.4 (3.5) |
| 12週變化平均值(SD) | -6.46 (6.14) | -6.66 (6.28) | -9.40 (5.73) | -3.63 (5.22) |
| 相較於安慰劑之LS平均值差異 | -2.96 | -2.95 | -5.80 | |
| 差異值的95%信賴區間 | -4.71, -1.21 | -4.72, -1.18 | -7.49, -4.10 | - |
| 每週蕁麻疹膨疹數量評分 ^b | | | | |
| 基期平均值(SD) | 17.2 (4.2) | 16.2 (4.6) | 17.1 (3.8) | 16.7 (4.4) |
| 12 | -7.36 (7.52) | -7.78 (7.08) | -11.35 (7.25) | -4.37 (6.60) |

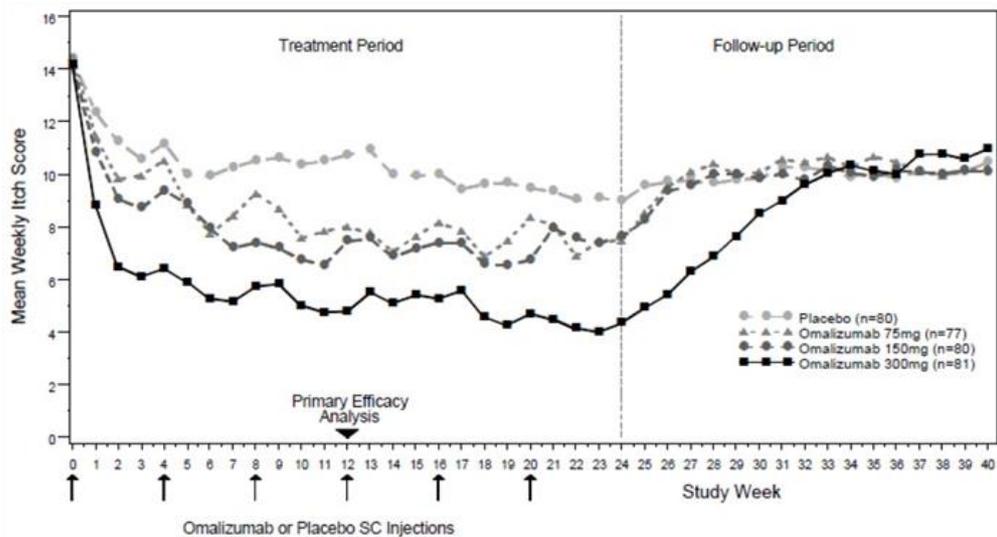
| | | | | |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--|
| 週變化平均值(SD) | | | | |
| 相較於安慰劑之LS平均值差異 | -2.75 | -3.44 | -6.93 | |
| 差異值的95%信賴區間 | -4.95, -0.54 | -5.57, -1.32 | -9.10, -4.76 | |

a 修正後意向治療(mITT)族群：所有被隨機分組且接受至少一劑試驗藥物的病人。

b 範圍0-21分

圖2中顯示CSU試驗1中每個試驗週次時各治療組的平均每週搔癢程度評分。在CSU試驗2中亦觀察到相似的結果。以喜瑞樂治療CSU的適當治療期間長度無法決定。

圖2 各治療組的平均每週搔癢程度評分 (修正後意向治療病人)



12.3 慢性自發性蕁麻疹(CSU)

在CSU試驗1中，相較於喜瑞樂150毫克組(15%)、喜瑞樂75毫克組(12%)與安慰劑組(9%)病人，接受喜瑞樂300毫克(36%)治療的病人於第12週時通報無搔癢及無膨疹(UAS7=0)的比例較高。在CSU試驗2中亦觀察到相似的結果。

13 包裝及儲存

不相容性

喜瑞樂不可與任何藥物或注射用水以外的稀釋液混合。

13.1 包裝

喜瑞樂注射液劑150毫克/毫升(預充填注射針筒)。每支0.5毫升的預充填注射針筒中含有75 毫克之omalizumab。每支1毫升的預充填注射針筒中含有150 毫克之omalizumab。

13.2 效期

請見外盒。

若超過包裝上標示的有效期限，則不可使用。

13.3 儲存條件

喜瑞樂注射液劑150毫克/毫升(預充填注射針筒)應於2-8°C冷藏，不可冷凍。存放於原包裝中以避光。

請置於兒童無法取得或看不到的地方。

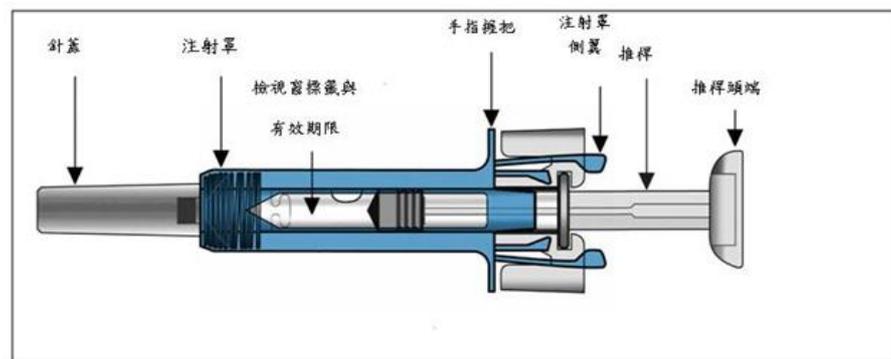
13.4 儲存注意事項

使用與處置說明 - 喜瑞樂注射液劑(預充填注射器)

注射前請「完整」閱讀本說明。如果您的醫師決定讓您或照護者能在家裡注射喜瑞樂，您的醫師、護理師或藥師需要先訓練您才能讓您自行注射或由其他人注射。孩童(6歲至未滿12歲)不得自行注射喜瑞樂，但如果醫師認為情況合適，得由照護者經過適當訓練後為其注射喜瑞樂。盒子裡裝有喜瑞樂預充填注射器，個別密封在塑膠盤中。

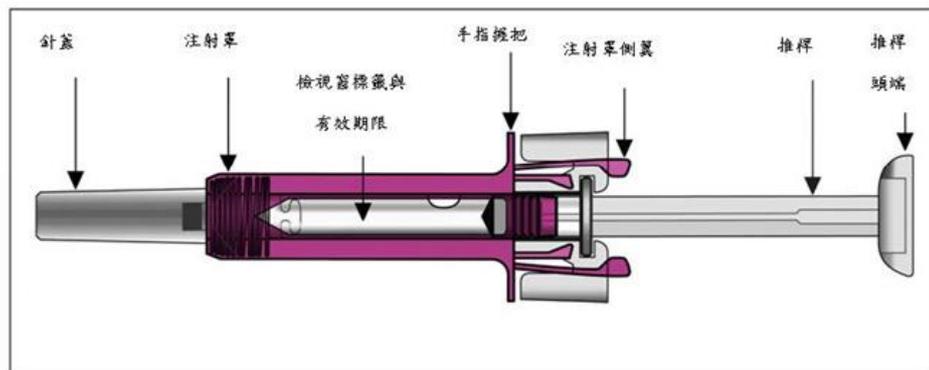
喜瑞樂預充填注射器有75 mg和150 mg兩種劑量可選。您可能會從藥局拿到一種或兩種劑量。

13.4 您的喜瑞樂 75 mg預充填注射器



13.4 藥物注射完畢後注射罩會自動蓋住針部。這是用來防止針扎意外傷害的。

13.4 您的喜瑞樂 150 mg預充填注射器

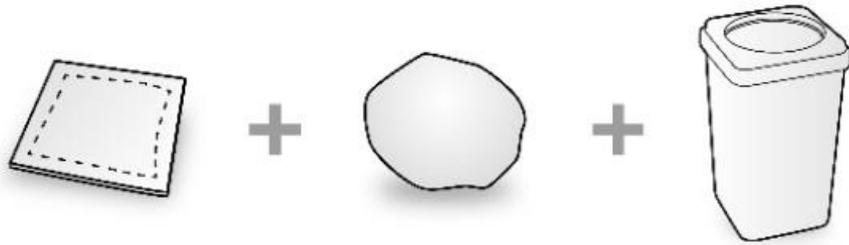


13.4 藥物注射完畢後注射罩會自動蓋住針部。這是用來防止針扎意外傷害的。

其它您注射時需要的配件：

- 酒精棉片
- 棉球或紗布
- 尖銳物品容器

13.4 其它您注射時需要的配件：



13.4 重要安全性資訊

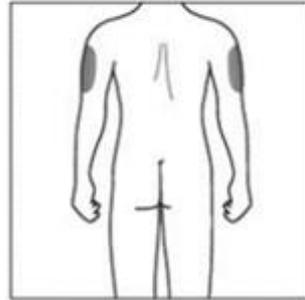
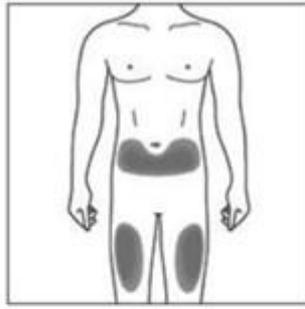
注意：請將注射器放置在遠離孩童視線且孩童無法取得的處所。

- 注射器的針蓋可能含有無水橡膠(乳膠)，任何人若對該物質過敏不宜與之接觸。
- 等您準備好使用注射藥物再將外盒開封。
- 外盒或塑膠盤的密封有破損時請勿使用，可能會有安全上的疑慮。
- 如果注射器掉落在堅硬的表面上或取下針帽後掉落，請勿使用。
- 請不要把注射器放在可供旁人把玩之處。
- 請勿搖晃注射器。
- 使用前請小心不要碰到注射器罩的側翼。一旦碰到側翼，注射罩可能會提前鬆動。
- 請在您注射的前一刻再移除針蓋。
- 注射器不得重複使用。用過的注射器請立刻棄置於尖銳物容器中。

喜瑞樂預充填注射器的保存方式

- 將藥物以外盒密封的方式整盒保存，以避免光照。儲存在2-8°C之間的冰箱內。請勿冷凍。
- 請記得先從冰箱取出注射器並讓它回到室溫(25°C)再準備開始注射(大約30分鐘)。注射器放在盒子裡，以避免光照。如有必要，產品可能會被送回冰箱以備後用。使用前，注射器不得置於室溫(25°C)下超過48小時。
- 有效期限標示於外盒及注射器標籤上，一旦逾期請勿使用。如已逾期，請整包退給藥局。

13.4 注射部位



13.4 注射部位是注射器在您身上施打的地方。

- 建議施打在大腿前側。您也可以打在下腹部，但臍部(肚臍)周圍5公分以內**不得**施打。
- 如果您需要施打超過一個部位才能打完所有劑量，每次注射時請選擇不同的注射部位。
- 請勿注射於皮膚壓痛、瘀血、發紅或硬皮處。請避開有疤痕或有擴張紋的部位。

若由照護者進行注射，亦可注射於上臂外側。

準備好要用的喜瑞樂預充填注射器

13.4 註：根據您的醫師為您開立的劑量，您可能需要準備一支以上的預充填注射器，並將其全部施打完。下表針對您要注射的劑量提供範例，列出每種劑量需要注射的次數：

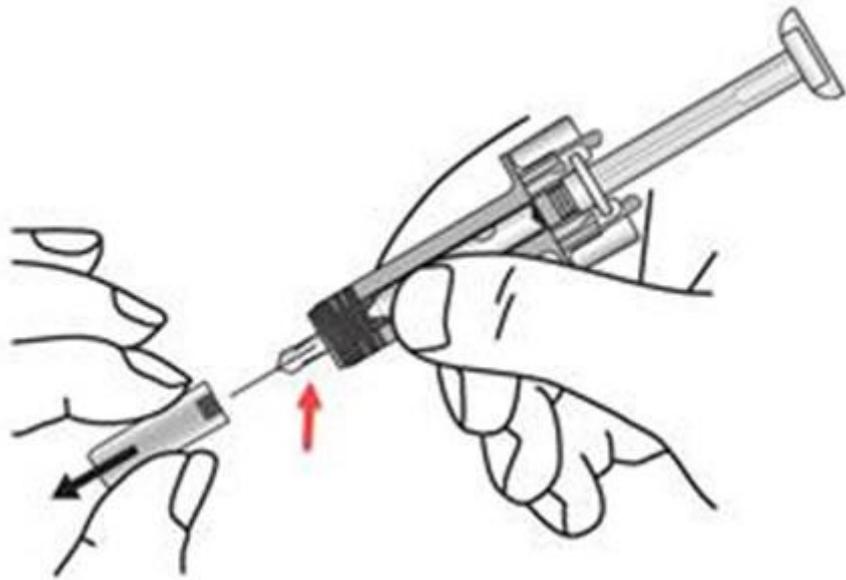
| 劑量 | 劑量所需的注射器 | | |
|--------|-------------|--------------|---|
| 75 mg | 1 藍 (75 mg) | |  |
| | | 1 紫 (150 mg) |  |
| 225 mg | 1 藍 (75 mg) | + | 1 紫 (150 mg) |
| | | |  |
| 300 mg | | | 2 紫 (150 mg) |
| | | |  |
| 375 mg | 1 藍 (75 mg) | + | 2 紫 (150 mg) |
| | | |  |
| 450 mg | | | 3 紫 (150 mg) |
| | | |  |
| 525 mg | 1 藍 (75 mg) | + | 3 紫 (150 mg) |
| | | |  |
| 600 mg | | | 4 紫 (150 mg) |
| | | |  |

13.4 劑量所需的注射器

1. 自冰箱取出裝注射器的盒子，保持**未開封**狀態靜置大約30分鐘以便回到室溫(將注射器置於盒中，以避免光照)。
2. 準備使用注射器之前，請用肥皂和清水徹底清洗您的雙手。
3. 以酒精棉片清潔注射部位。
4. 從盒中取出塑膠盤，並撕開紙質封膜。抓住注射罩的中間部位，將注射器從塑膠盤上取出。
5. 檢查注射器。液體應為澄清或略有混濁。顏色從無色到淡黃褐色都有可能。您可能會看到氣泡，此屬正常情況。針筒破裂、或液體看起來有明顯混濁或呈褐色、或含有顆粒物時**請勿使用**。所有這類情況一律將整包藥物退給藥局。
6. 以水平方式持取針筒，從檢視窗觀看標籤上列印的有效期限。註：可以旋轉注射器套組的內部，以便從檢視窗讀取標籤。**請勿使用**逾期藥品。如已逾期，請整包藥物退給藥局。

如何使用喜瑞樂預充填注射器

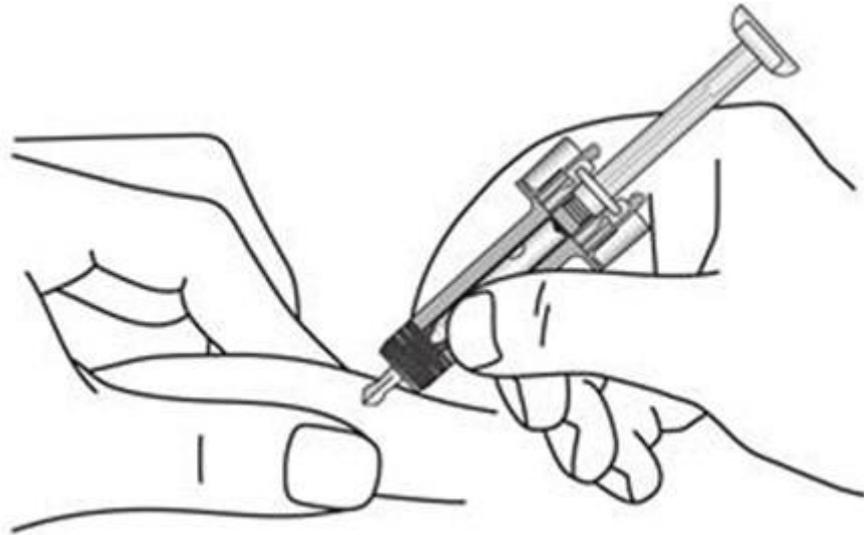
13.4 步驟1



13.4 步驟1

從注射器上小心取下針蓋。丟棄針蓋。針頭末端可能會出現一滴藥液。此屬於正常情況。

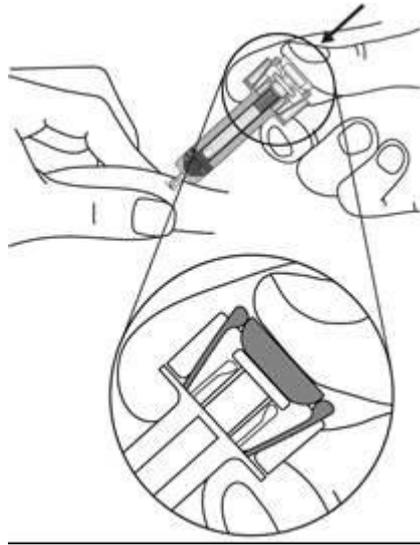
13.4 步驟2



13.4 步驟2

輕輕刺入注射部位的皮膚，並如圖所示將針插入。把整根針全部插入，確保藥物能完全注入。

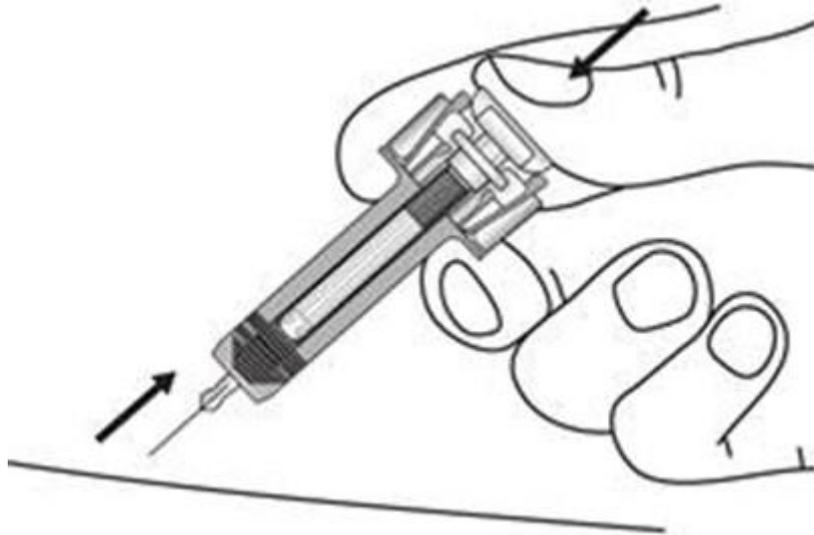
13.4 步驟3



13.4 步驟3

如圖所示持取注射器。將推桿**緩慢**下壓**到底**，讓推桿頭端完全位於注射罩的側翼之間。

13.4 步驟4



13.4 步驟4

當您小心地將針頭抽離注射部位時，**推桿**要保持**完全下壓**的狀態。

13.4 步驟5



13.4 步驟5

輕輕放開推桿，讓注射罩自動蓋住露出的針頭。

注射部位可能會有一點出血。您可以在注射部位上用棉球或紗布持續按壓30秒。請勿按揉注射部位。必要時您可在注射部位覆蓋一小塊黏性繃帶。

13.4 廢棄說明



13.4 廢棄說明

用過的注射器請立刻棄置於尖銳物容器中(可密閉的防穿刺容器)。為了您和其他人的安全

與健康，針頭和用過的注射器**絕對不可**重複使用。未使用的藥物與廢棄物應依當地法規丟棄。請勿將任何藥物當成汙水或家庭廢棄物丟棄。若您有任何不再使用的藥品，請詢問您藥師棄置的方式。這些處理方法將能夠避免造成環境污染。

14 病人使用須知

在使用喜瑞樂前，請詳細閱讀本說明書

請妥善保存此說明書，因為您可能需要再次閱讀它。

如果有任何其他問題，請詢問醫師或藥師。

此藥物僅開立予您本人使用。請勿轉贈它人，或用於治療任何其他的疾病。

如果有任何副作用變得嚴重時，或者發生本說明書未列載的副作用時，請告訴您的醫師或藥師。

內容

1. 成分外觀及用途
2. 使用前須注意的事項
3. 用法用量
4. 副作用
5. 貯存
6. 其他資訊
7. 醫療專業人員使用說明

14.1 外觀、用途及作用

外觀

喜瑞樂注射液劑150毫克/毫升(預充填注射針筒)為充填於注射針筒中輕微乳白色、無色至淺黃褐色溶液。

用途

過敏性氣喘

喜瑞樂用來治療成人、青少年和兒童(6歲以上)在使用類固醇吸入劑後，症狀仍控制不住的中度到重度的過敏性氣喘。

慢性鼻竇炎併鼻息肉

喜瑞樂用於治療成人(18歲以上)無法以原本使用的鼻腔內吸入性類固醇藥物達到良好控制效果的慢性鼻竇炎併鼻息肉。喜瑞樂可協助縮小鼻息肉並改善鼻息肉造成的症狀，包括鼻塞、喪失嗅覺、鼻涕逆流與流鼻水。

慢性自發性蕁麻疹

喜瑞樂用來治療對於使用H1抗組織胺藥物後，症狀仍控制不住的慢性自發性蕁麻疹成人及青少年(12歲以上)病人。

作用

過敏性氣喘及慢性鼻竇炎併鼻息肉

喜瑞樂的作用為阻斷體內免疫球蛋白E(簡稱IgE)的作用。IgE在引發過敏性氣喘和慢性鼻竇炎併鼻息肉的發炎反應中扮演很重要的角色。醫師在開始用喜瑞樂治療前，會先測量血中的IgE值。

慢性自發性蕁麻疹

喜瑞樂的作用為阻斷體內免疫球蛋白E(簡稱IgE)的作用。在慢性自發性蕁麻疹病人中，喜瑞樂的劑量與IgE的濃度無關。

14.2 使用前須注意事項

不可使用喜瑞樂的情況

如果您對喜瑞樂過敏，或對仿單起始處所列之喜瑞樂成份中的任何一種過敏。

如果您認為自己可能過敏，請詢問您醫師的建議。

警語與注意事項

使用喜瑞樂之前請告知您的醫師：

- 您是否有腎臟或肝臟問題。
- 您是否患有自體免疫系統攻擊自身身體部位的疾病(自體免疫性疾病)。
- 您是否在經常發生寄生蟲感染的地區居住或旅行，因為喜瑞樂可能會減弱您對此類感染的抵抗力。
- 您是否曾經發生嚴重的過敏反應(無防禦性過敏)，例如藥物、昆蟲叮咬或食物導致過敏。
- 您是否曾對乳膠產生過敏反應。預填充注射器的針頭套可能含有乾燥橡膠(乳膠)。
 - 突然過敏反應。

喜瑞樂不可用來預防或治療下列過敏性疾病：

- 免疫球蛋白E過多徵候群(先天性免疫不全疾病)。
- 麴菌病(aspergillosis，黴菌感染的肺疾病)。
- 食物過敏、過敏性皮膚疹或枯草熱。

喜瑞樂並非用來治療急性氣喘的症狀，例如突然氣喘發作。您會需要使用其他藥物治療。

留意過敏反應和其他嚴重副作用的徵象

喜瑞樂可能會導致嚴重的副作用。使用喜瑞樂時，您必須留意這些狀況的徵象。若您發現任何顯示嚴重過敏反應或其他嚴重副作用的徵象，請立即尋求醫療協助。這些徵象列於第4節「可能的副作用」。

您必須接受醫師或醫事專業人員提供的訓練，了解如何識別嚴重過敏反應的早期症狀，以及發生這些反應時如何進行治療(請參閱第3節「用法用量」)。大多數嚴重的過敏反應發生在使用喜瑞樂後的前3劑內。

兒童和青少年

過敏性氣喘

6歲以下兒童不可使用喜瑞樂，因為使用於6歲以下兒童的研究仍不充份。

慢性鼻竇炎併鼻息肉

不可對18歲以下兒童及青少年投與喜瑞樂。目前尚未進行有關使用於18歲以下兒童及青少年的研究。

慢性自發性蕁麻疹

12歲以下兒童不可使用喜瑞樂，因為使用於12歲以下兒童的研究仍不充份。

老人

65歲以上老人可以使用喜瑞樂，雖然臨床的經驗仍有限，但沒有證據顯示對老人的治療須有特別注意的事項。

懷孕

如果懷孕或計畫懷孕，在使用喜瑞樂治療前應告訴醫師。醫師會和您討論有關懷孕期間使用本藥品的益處及可能發生的危險。

如果在治療期間懷孕了，應立刻告訴醫師。

哺乳

如果正在哺乳或打算哺乳，在使用喜瑞樂前請徵詢醫師的意見。喜瑞樂可能會經由乳汁進入嬰兒的體內。

服用其他藥品

如果正在服用其他藥品，或最近服用過其他藥品，包括未經醫師處方自行購買的藥品，請告訴醫師或藥師。

喜瑞樂可和吸入性及/或鼻腔內吸入性類固醇藥品及其他過敏性氣喘及/或慢性鼻竇炎併鼻息肉治療藥併用，但在使用喜瑞樂前，仍請告訴醫師您有使用這些藥品。在使用喜瑞樂治療慢性自發性蕁麻疹前，若您正使用H1或H2抗組織胺及LTRA藥品，請告訴醫師您有使用這些藥品。

14.3 用法用量

請務必依照醫師告知您的方式使用藥物。若您無法確定，請諮詢您的醫師、護士或藥師

如何使用喜瑞樂

喜瑞樂注射於皮膚下(稱為皮下注射)。

注射喜瑞樂

- 您和您的醫師將決定您是否應自行注射喜瑞樂。前3劑應由醫事專業人員進行、或在其監督下進行(請參閱第2節「使用前須注意事項」)。
- 自行注射前必須接受適當的藥物注射訓練。
- 照顧者(例如父母)接受適當的訓練之後，也可以為您注射喜瑞樂。

有關如何注射喜瑞樂的詳細說明，請參閱本說明書末端的「喜瑞樂預填充注射器使用說明」。

識別嚴重過敏反應的訓練

同樣重要的是，在您接受醫師或護士提供的訓練之前，請勿自行注射喜瑞樂：

- 如何識別嚴重過敏反應的早期症狀和徵象。
- 如果出現徵象該怎麼辦。

有關嚴重過敏反應早期症狀和徵象的更多資訊，請參閱第4節「可能的副作用」。

使用粉末做為注射配方的注射，僅應由醫師、藥師或醫事專業人員執行。

用量

過敏性氣喘及慢性鼻竇炎併鼻息肉

您的醫師將決定您需要使用多少喜瑞樂，以及您需要的頻率。此取決於您的體重，以及在治療開始前測量血液中IgE含量的結果。

每二週或四週注射1-4次。

現在正在使用的氣喘及/或慢性鼻竇炎併鼻息肉藥品，在喜瑞樂治療期間，仍需繼續使用。未經醫師同意，請勿任意停用任何的氣喘及/或慢性鼻竇炎併鼻息肉藥品。

慢性自發性蕁麻疹

每回注射1或2次，每四週投與一回。

在喜瑞樂治療期間，仍需繼續使用現在正在使用的慢性自發性蕁麻疹藥品。未經醫師同意前，請勿任意停用任何的藥品。

給藥時間

過敏性氣喘及慢性鼻竇炎併鼻息肉

依照醫師處方，喜瑞樂應每二或四週給藥一次。

慢性自發性蕁麻疹

喜瑞樂應每四週給藥一次。

治療時間

請依照醫師囑咐持續使用喜瑞樂。

若您有任何關於需使用喜瑞樂治療多久時間的疑問，請詢問您的醫師或藥師。

過敏性氣喘及鼻息肉

開始用喜瑞樂治療時，症狀並不會立即改善，通常需要數週的時間才能達到完全的療效。

使用過量

如果不小心使用喜瑞樂的量超過醫師處方的量時，請洽詢醫師處置方法。

忘記用藥

如果忘記使用喜瑞樂，想起來時請儘快使用或連絡醫師，若您忘記使用一劑喜瑞樂，請在記得時立即注射，並且告知您的醫師，討論何時注射下一劑。

停用喜瑞樂的影響

中斷或停止喜瑞樂治療可能會使氣喘或慢性自發性蕁麻疹症狀復發。

若您對喜瑞樂的使用有任何進一步的疑問，請詢問您的醫師、藥師或醫療專業人員

14.4 可能的副作用

喜瑞樂和其他藥品一樣，也可能產生副作用，雖然並非每個人都會發生。

部份嚴重的副作用：

若您發現以下任何副作用的徵象，請立即就醫：

罕見副作用-每10,000名病人有1至10人可能發生。

- 喜瑞樂的成分是一種蛋白質，和任何一種蛋白質一樣，可能會引發局部或全身性的過敏反應。極少有突發性嚴重過敏反應。如果發現突然出現過敏的症狀如皮膚紅疹、搔癢或蕁麻疹，臉部、嘴唇、舌頭、喉嚨(喉部)、氣管或身體其他部位腫脹、心跳加快，頭暈和頭重，呼吸急促，哮喘或呼吸困難，請立刻告知您的醫師。

未知：(無法根據現有資料估計頻率)

- 血小板計數低，並有如出血，或比一般人更容易淤血之症狀。(所謂「血小板減少症」的徵象)。
- 關節出現某些下列症狀：疼痛、手腳麻木或刺痛、皮膚有腫塊或隆起的斑塊、虛弱或疲倦、食慾不振及體重減輕(即所謂的「Churg-Strauss症候群」)。
- 關節出現某些下列症狀：關節痛、僵硬、起疹、發燒、腫脹/淋巴結變大(即所謂的「血清疾病」)。通常發生在注射後1至5天。

其他可能的副作用

其他副作用包括下列內容。若這些副作用變得嚴重，請告知您的醫師、藥師或醫療專業人員。

最常見的副作用-每10名病人有1人以上可能發生。

- 發燒(兒童)

常見：每10人中最多可能影響1人

- 注射部位反應包括疼痛、腫脹、搔癢和發紅。
- 上腹部疼痛。
- 頭痛(在兒童為最常見)。
- 感到頭暈。
- 喉嚨痛和鼻塞(鼻咽炎)。
- 在臉頰和額頭有壓迫感或疼痛(鼻竇炎和竇性疼痛)。
- 上呼吸道感染，如咽炎和普通感冒。
- 小便時有燒灼感或疼痛，並有小便頻繁(尿道感染的可能症狀)。
- 上下肢疼痛(手臂和/或腿部)。
- 肌肉和/或骨頭和/或關節疼痛(肌肉骨骼痛、肌痛、關節痛)。

不常見：每100人中最多可能影響1人

- 想睡或疲倦。
- 手腳刺痛或發麻。
- 昏倒、姿勢性低血壓(坐著或站立時血壓降低)、潮紅。
- 喉嚨痛、咳嗽、急性呼吸性疾病。
- 噁心、腹瀉、消化不良。
- 搔癢、蕁麻疹、發疹、皮膚對光的敏感度增加。
- 體重增加。
- 類似流行性感冒的症狀。
- 手臂腫脹

罕見：每1000人中最多可能影響1人

- 寄生蟲感染
- 未知：無法根據現有資料估計頻率
- 關節水腫。
- 掉髮。

如果上述任何一項症狀對您影響甚鉅，請告知您的醫師。

如果發生本說明書上未列出的副作用，請告訴醫師或藥師或醫療專業人員。

14.5 貯存

超過有效期限則不可使用。

請放在兒童看不到和拿不到的地方。

為了避光，藥品請放在原包裝中存放。

喜瑞樂應在2-8°C冷藏，不可冷凍。

有效期限已將溫度偏差的可能性考慮在內。

詢問您的藥師如何處理您不再使用的藥物。

14.6 醫療專業人員使用說明

使用喜瑞樂注射液劑150毫克/毫升(預充填注射針筒)前請仔細參閱仿單的「用法用量」及「使

用·操作及處置」章節。

| 劑量 (毫克) | 注射針筒數 | | 注射次數 | 總注射量 (毫升) |
|------------|-------|--------|------|--------------|
| | 75 毫克 | 150 毫克 | | |
| 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 |

15 其他

喜瑞樂的有效成分是omalizumab。

其他成分有L-arginine hydrochloride · L-histidine · L-histidine hydrochloride

monohydrate · polysorbate 20和注射用水。(預充填注射針筒的針頭套含有天然橡膠乳膠的衍生物。雖然在針頭套沒有直接檢定出乳膠，但是並沒有喜瑞樂注射液劑150毫克/毫升(預充填注射針筒)用於乳膠過敏者的安全性試驗。)

Information issued:22-Jul-2015; TFDA 11-Feb-2014 & 06-Nov-2014, IPL 18-Dec-2018, IPL-11-Dec-2019, 2022-PSB/GLC-1296-s (IFU1-CDSv4.1-20221026), TWI-160623

製造廠

NOVARTIS PHARMA S.A.S. 8, RUE DE L'INDUSTRIE, F-68330 HUNINGUE, FRANCE

NOVARTIS SINGAPORE
PHARMACEUTICAL MFG PTE
LTD(BIOPRODUCTION
OPERATION SINGAPORE) 8 TUAS BAY LANE, SINGAPORE 636986

VETTER PHARMA-FERTIGUNG
GMBH & CO KG MOOSWIESEN 2, 88214 RAVENSBURG, GERMANY

裕利股份有限公司 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

NOVARTIS PHARMA STEIN AG SCHAFFHAUSERSTRASSE CH-4332 STEIN, SWITZERLAND

Vetter Pharma-Fertigung GmbH
& Co. KG Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

藥商

台灣諾華股份有限公司 台北市中山區民生東路三段2號8樓