裕利股份有限公司　函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：陳 小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23255
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受 文 者：　天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：　中華民國110年02月23日

發文字號：　110 裕字-第000185號

主　　旨：　本公司銷售台灣諾華股份有限公司之產品「Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection (喜瑞樂凍晶注射劑150毫克)」(衛署菌疫輸字第000835號)包裝變更事宜，如說明段。

說　　明：

一、　本公司銷售台灣諾華股份有限公司之產品「Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection (喜瑞樂凍晶注射劑150毫克)」(衛署菌疫輸字第000835號)承蒙　貴院採用，特此致謝。

二、　接獲原廠通知，上述產品自**批號SACX6**起外盒包裝變更， Solvent製造廠變更。

三、　除上述有所變更外，其餘成份、含量、療效等均維持不變。

四、　特此通知，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、新舊包裝圖檔、相關附件。

裕利股份有限公司
負責人：許待明

DocuSign Envelope ID: 86638DA0-41B6-42FC-B76F-BAAB272DE24B

NOVARTIS

台灣諾華股份有限公司 函

機關地址：台北市民生東路三段 2 號 8 樓
聯絡人：林文光
電話：(02) 2322-7777

受文者： 裕利股份有限公司

日　期： 中華民國 110 年 02 月 23 日

主　旨： 主旨：有關本公司藥品「喜瑞樂(Xolair)凍晶注射劑 150毫克」外盒包裝變更事宜說明，請 貴司基於敝公司經銷商之立場，代表敝公司發文通知各相關客戶。
。

說　明：

一、本公司之藥品「喜瑞樂(Xolair)凍晶注射劑 150 毫克」外盒包裝變更。新包裝批號始於 SACX6。

二、外盒包裝變更資訊如下：

1. Solvent 製造廠變更。
2. 其餘項目不變

三、請 貴司基於敝公司經銷商之立場，代表敝公司發文通知各相關客戶。

副本： 無

台灣諾華股份有限公司

負　責　人：斯特凡·湯門

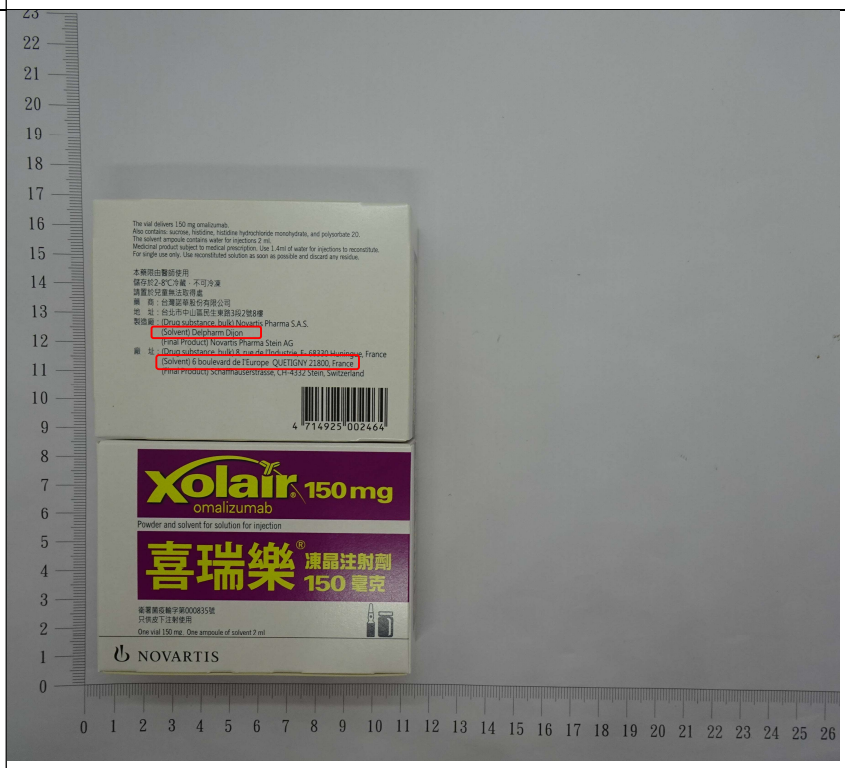
NOVARTIS

產品名稱：Xolair LYVI 150 mg

喜瑞樂凍晶注射劑150毫克

新包裝始於批號：SACX6

1. Solvent 製造廠變更。
2. 其餘項目不變。

	紙盒 內 容	
新包		Solvent 製造廠變更
舊包		

NOVARTIS

喜瑞樂® 凍晶注射劑 150 毫克

衛署菌疫輸字第 000835 號

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection

本藥限由醫師使用

阻塞性氣道疾病的全身性藥物

警語

曾有病患給予喜瑞樂後產生「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予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，因此患者在給予喜瑞樂後的一段適當時間內，應接受密切觀察。此外，給予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患者，並指示患者症狀發生時必須立即尋求醫療照護。

組成

劑型

粉末：在玻璃小瓶中白色至灰白色凍晶乾粉。

溶劑：在玻璃安瓿中透明無色溶液。

喜瑞樂凍晶注射劑每小瓶含 150 毫克 omalizumab，以注射用水調配後之喜瑞樂含 125 毫克 / 毫升的 omalizumab（150 毫克 / 1.2 毫升）。

主成份

Omalizumab 為由哺乳動物細胞所製造的類人化單株抗體。

賦形劑

凍晶乾粉小瓶：sucrose，L-histidine，L-histidine hyrochloride monohydrate，polysorbate 20。

溶劑安瓿：注射用水。

不同國家的藥物製劑可能會有所差異。

適應症

過敏性氣喘

喜瑞樂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記錄的重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童 (6 歲及以上) 的氣喘控制。這些氣喘患者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 (FEV1 < 80%)。喜瑞樂僅適用於證實為 IgE 媒介型的氣喘病人。

慢性自發性蕁麻疹 (Chronic Spontaneous Urticaria, CSU)

喜瑞樂適用於治療對 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) 患者作為附加治療。

用法用量

只供皮下注射使用。不得以靜脈注射或肌肉注射的方式投予。

過敏性氣喘劑量

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 的分析方法檢測病患的 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及表二及表三：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，其中一瓶只需抽取 75 毫克（0.6 毫升）的藥量。

IgE 基底值或體重 (公斤) 在劑量對應表之外的病患，不可投予喜瑞樂。

表一：每次投與劑量換算成小瓶數、注射次數及總注射量

劑量（毫克）	小瓶瓶數 150 毫克[a]	注射次數	總注射量（毫升）
75	0.5[b]	1	0.6
150	1	1	1.2
225	1.5[b]	2	1.8
300	2	2	2.4
375	2.5[b]	3	3.0
450	3	3	3.6
525	3.5[b]	4	4.2
600	4	4	4.8

[a] 1.2 毫升 = 每小瓶最大輸出容量（喜瑞樂 150 毫克）。

[b] 可由 150 毫克小瓶中抽取 0.6 毫升

治療期間，監測及劑量調整

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。若要充份評估病患是否對喜瑞樂有反應，至少需要 12 週的治療。

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：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						

表三：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
≧30-100	每四週投藥一次：請參閱表二									
>100-200										
>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	不可給藥-無建議劑量的資料				
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

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 患者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。

特殊族群

腎臟或肝臟功能不全患者

Omalizumab 的藥物動力學資料尚未針對作用於腎或肝功能不全患者進行研究，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功能受損而改變。對於腎或肝功能不全病患並無特殊劑量調整之建議，然而喜瑞樂使用於這些病患時應小心（見警語及注意事項）。

兒童

過敏性氣喘：6 歲以下兒童病患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。

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

老人 (65 歲以上)

65 歲以上病患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患者不同。

禁忌症

對主成份及賦形劑的任何成份（見賦形劑）過敏者。

警語及注意事項

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)。因此應備有治療過敏反應的藥品，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。在臨床試驗中少見有無防禦性過敏反應發生（見**不良反應**）。

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反應或類無防禦性過敏反應 (anaphylactoid reaction)。大部份的反應是在 2 小時內發生。

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

以類人化單株抗體包括 omalizumab 治療的病患，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。

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患中，一項針對過敏性氣喘病患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，病患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。如果病患對抗蠕蟲藥物無反應，則應考慮停用喜瑞樂。

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）的病患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患者的研究資料。喜瑞樂用於這些病患時應特別小心。

在開始喜瑞樂治療後，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。

對使用者的建議

僅供皮下注射使用，不可靜脈輸注或肌肉注射。

不良反應

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群組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（≥1/10），常見（≥1/100；< 1/10），不常見（≥1/1000；<1/100），罕見（≥1/10,000；< 1/1000），非常罕見（<1/10,000）。

表四：臨床試驗中出現的藥物不良反應

感染與寄生	
不常見	咽喉炎
罕見	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	頭痛**
不常見	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	咳嗽、過敏性支氣管痙攣
罕見	喉頭水腫
胃腸道	
常見	上腹部疼痛*
不常見	噁心、腹瀉、消化不良的徵兆與症狀
皮膚及皮下組織	
不常見	蕁麻疹、疹子、搔癢、光過敏
罕見	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

治療組病人發生藥物不良反應的頻率與對照組十分類似。

自發性通報之不良反應 (發生頻率未知)

經由 Xolair 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，會出現無防禦性過敏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。

在慢性自發性蕁麻疹 (CSU) 中的臨床試驗經驗

成人及 12 歲以上的青少年患者

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，患者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，患者隨機分配到每 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 位患者中喜瑞樂的曝藥情形，包括 684 位患者曝藥達 12 週，427 位曝藥達 24 週。接受喜瑞樂 300 毫克患者的平均年齡為 43 歲，75% 為女性，89% 為白人。接受喜瑞樂 150 毫克及 75 毫克患者的人口統計學概況相似。

表五顯示發生於 ≥ 2% 接受喜瑞樂 (150 或 300 毫克) 治療的患者中且發生率高於安慰劑治療患者的藥物不良反應。合併試驗 2 以及試驗 1 和 3 前 12 週的不良反應。

表五：發生於 ≥ 2% 接受喜瑞樂治療的患者中且發生率高於安慰劑治療患者的藥物不良反應 (第 1 天至第 12 週)

藥物不良反應 (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 ≥ 2% 接受喜瑞樂 (150 或 300 毫克) 治療的患者中且發生率高於安慰劑治療患者] 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 位安慰劑治療患者 (0.8%)，有較多喜瑞樂治療患者 [300 毫克治療下 11 位患者 (2.7%)，150 毫克治療下 1 位患者 (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 歲的患者 (喜瑞樂 29 位、安慰劑 10 位)，評估喜瑞樂治療 CSU 青少年患者的安全性及有效性。觀察到每週搔癢程度評分數值下降，且不良反應與 18 歲以上患者的通報相似。

喜瑞樂尚無針對 12 歲以下的 CSU 患者進行臨床試驗。考量到 ≥12 歲的患者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 歲的患者使用喜瑞樂。因此，不建議將喜瑞樂用於此一患者族群。

有關過敏性氣喘及 CSU 適應症之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 病患年中觀察到無防禦性過敏性的總人數中，使用 Xolair 患者出現無防禦性過敏性反應的頻率估計為 0.2%。

過去曾發生與 omalizumab 無關的無防禦性過敏之病史，可能是使用 Xolair 後產生無防禦性過敏反應的危險因子。

血小板減少症

在臨床試驗中，有少數病患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 歲以上的病患) 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 (參見臨床前安全性資料)。在上市後經驗中曾通報有血小板偏低的情形，包括嚴重案例。

寄生蟲感染

在長期處於蠕蟲感染高風險的過敏性氣喘病患中，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 (參見警語及注意事項)。

過敏性氣喘及 CSU 適應症的相關特定不良事件內容敘述

接受 Xolair 治療的病患曾通報下列不良事件，但不良事件與使用 Xolair 之間的因果關係尚未建立。

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患追蹤達 5 年並進行比較，兩組每 1000 名病患年 (patient years) 的原發性惡性腫瘤發生率分別為 16.01（295/18426 病患年）與 19.07（190/9963 病患年），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 名病患接受喜瑞樂，3178 名病患接受安慰劑，兩組每 1000 名病患年 (patient years) 的惡性腫瘤發生率分別為 4.14（14/3382 病患年）以及 4.45（11/2474 病患年）（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，喜瑞樂治療病患與對照病患的動脈血栓栓塞事件發生率分別為每 1000 病患年 7.52（115/15286 病患年）與 5.12（51/9963 病患年）。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，喜瑞樂治療病患與安慰劑組病患每 1000 病患年的動脈血栓栓塞事件比分別為 2.69（5/1856 病患年）與 2.38（4/1680 病患年）（發生率比 1.13，95% 信賴區間 0.24-5.71）。

交互作用

Omalizumab 的清除與細胞色素 P450 酵素，排出幫浦 (efflu 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或 CSU 的藥品和 omalizumab 預期並不會產生交互作用。

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。

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)。

懷孕、哺乳、具生育能力的女性和男性

懷孕

風險摘要

尚無 Xolair 針對懷孕婦女進行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 Xolair 的氣喘孕婦為對象，試驗顯示 EXPECT 的病患和對應相同病情的病患 (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 Xolair 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 mg/kg/ 週之約 8 倍劑量的 omalizumab 時，並沒有觀察到傷害胚胎的證據 (參見動物數據)。

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。

數據

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 Xolair 治療氣喘的孕婦。246 名女性在懷孕第一期暴露於 Xolair，當中有 78.4% (196/250) 的女性在全部懷孕第三期中至少暴露 Xolair 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 Xolair) 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 Xolair 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。

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。

但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。

哺乳

風險摘要

目前尚無使用 Xolair 後 omalizumab 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 Xolair 的嬰兒則有 10.4% (16/154)，接受哺乳但並未透過哺乳暴露於 Xolair 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 Xolair 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。

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%。

具生育能力的女性與男性

並無針對有生育能力女性與男性的特殊建議。

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，重覆給予皮下 omalizumab 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。

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。

臨床藥理學

藥效動力學

一般特性

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。

過敏性氣喘患者

當 IgE 和巨細胞及嗜鹼細胞表面的 Fc ε RI(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、哮喘、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 Fc ε RI 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 Fc ε RI 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%。

在氣喘患者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，在給予起始劑量後 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。

慢性自發性蕁麻疹 (CSU) 患者

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 患者的血清中分離出 IgE 與其接受體 Fc ε RI 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 可降低血液及接著降低皮膚中游離 IgE 的濃度，進而調降 IgE 表面接受體的效果，再經 Fc ε RI 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。Fc ε RI 調降作用可能協助維持此反應。

在針對 CSU 患者的臨床試驗中，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，這與在過敏性氣喘患者身上觀察到的現象類似。於投予第一劑皮下劑量 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。投予第一劑藥物後總 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。停止投予喜瑞樂後的 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。

藥物動力學

已在患有過敏性氣喘的成人及青少年患者中，以及患有 CSU 的成人及青少年患者中研究過 omalizumab 的藥物動力學。在這些族群中，omalizumab 的一般藥物動力學特性相似。

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。氣喘患者多次投與 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 患者給予每 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。

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 在過敏性氣喘患者和 CSU 患者的體內分佈狀況類似。氣喘患者於皮下投與 omalizumab 後的擬似分佈體積為 78±32 毫升 / 公斤。

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。氣喘患者，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 患者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 公斤患者相當於 3.0 毫升 / 公斤 / 天。

病患特性

氣喘患者：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。

CSU 患者：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 患者的年齡 (12 至 75 歲)、種族 / 人種、性別、體重、身體質量指數、基準點 IgE、抗 Fc ε RI 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。

腎臟與肝臟功能不全的患者

在過敏性氣喘和 CSU 患者，目前未有腎或肝功能不全病患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」)。

臨床試驗

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患中得到證實。

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，或病患基期的 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 治療組病患有氣喘惡化的現象 (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，相對於安慰劑組病患，omalizumab 治療組病患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≤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患中，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 治療組病患在治療期結束時，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 治療組病患能降低 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患中，得到證實。符合受試條件病患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。試驗中允許病患使用長效 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，或將病患基期 budesonide 藥量加倍)，以及每組治療組的病患在治療期結束時，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患，以 omalizumab 治療的病患，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 治療的病患，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 治療的病患，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患，這些病患即使接受 >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患，病患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 (<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，與安慰劑組病患相比，喜瑞樂治療組中很明顯有較多比例的患者，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（fluticason DPI ≥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患，加上喜瑞樂治療後，評估其安全性及療效。符合試驗資格的病患需診斷為氣喘＞ 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。病患允許維持長效乙二型作用劑 ($ß_2$-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，病患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% 的喜瑞樂組病患，氣喘症狀惡化的比例比安慰劑組低 43%（p<0.001）。相較於安慰劑組病患，喜瑞樂組病患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≥ 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。

慢性自發性蕁麻疹 (CSU)

成人及 12 歲以上的青少年患者

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。患者接受每 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 位患者 (165 位男性，475 位女性)。大部分患者為白人 (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，所有患者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 毫克治療的患者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患者。提供 CSU 試驗 1 中的代表性結果（表六）；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。

表六：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

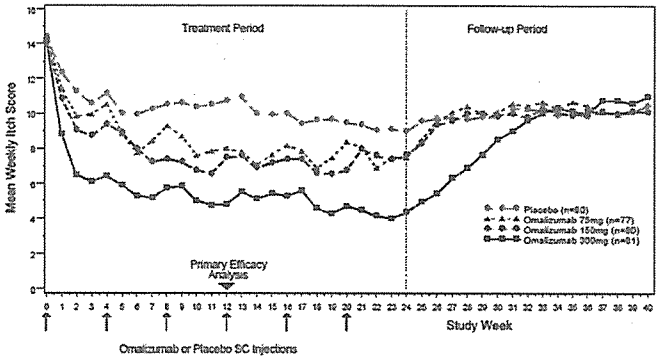
	Xolair 75 毫克	Xolair 150 毫克	Xolair 300 毫克	安慰劑
人數	77	80	81	80
每週搔癢程度評分				
基期平均值 (SD)	14.5 (3.6)	14.1 (3.8)	14.2 (3.3)	14.4 (3.5)
12 週變化平均值 (SD)	-6.46 (6.14)	-6.66 (6.28)	-9.40 (5.73)	-3.63 (5.22)
相較於安慰劑之 LS 平均值差異	-2.96	-2.95	-5.80	
差異值的 95% 信賴區間	-4.71, -1.21	-4.72, -1.18	-7.49, -4.10	-
每週蕁麻疹膨疹數量評分[b]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

[b] 範圍 0-21 分

圖一中顯示 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。

圖一：各治療組的平均每週搔癢程度評分（修正後意向治療患者）



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%) 患者，接受喜瑞樂 300 毫克 (36%) 治療的患者於第 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。

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檀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。

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。

貯存

喜瑞樂凍晶注射劑應於 2-8°C冷藏，不可冷凍。存放於原包裝中以避光。

請見外盒。

若超過包裝上標示的有效期限，則不可使用。

請置於兒童無法取得或看不到的地方。

使用，操作及處置

以下資訊僅供醫療專業人員或醫師參閱

喜瑞樂 150 毫克凍晶注射劑包裝為供單次使用的小瓶，且不含抗菌類防腐劑。配製後藥品的化學及物理安定性，於 2°C 至 8°C 可放置 8 小時，於 30°C 下為 4 小時。以微生物學的觀點來看，此藥品於調配後應立即使用。若未立即使用，使用中的保存時間及使用前的情況應由使用者負責，且一般於 2°C 至 8°C 不可放置超過 8 小時或在

25℃不超過 2 個小時。
溶解此凍晶產品約需 15-20 分鐘，雖然於一些情況可能需花更久的時間。完全配製好的溶液呈澄清至輕微乳白色、無色至淺黃褐色，且於小瓶邊緣會有些許汽泡或泡沫。因溶液有些粘稠性，因此為得到完整的 0.6 毫升或 1.2 毫升的劑量，在排出任何的氣體或注射器中過多的溶液前，須注意是否已自小瓶中抽出所有藥品。

請遵循以下的指示配製喜瑞樂以供皮下注射：
喜瑞樂 150 毫克小瓶

1. 以配備有大內徑 18 號針頭之注射器，自安瓿中抽 1.4 毫升的注射用水。
2. 將小瓶直立放置於平坦的表面，使用標準的滅菌技術，插入針頭，將注射用水注入 omalizumab 小瓶中，將注射用水直接導入凍晶乾粉上。
3. 將小瓶保持直立的狀態，不停地旋轉直立的小瓶（不可上下搖動）約達一分鐘，以平均濕潤凍晶乾粉。
4. 完成步驟 3 後，為了幫助溶解，約每五分鐘溫和地旋轉直立的小瓶達 5-10 秒，以溶解剩餘的任何固體。
   * 注意：於某些情況使凍晶乾粉完全的溶解可能花費超過 20 分鐘。若發生此情況，重複步驟 4 直到溶液中無可見的似膠狀微粒。當藥物完全溶解，溶液中應無可見的似膠狀微粒。若有小汽泡或泡沫於小瓶邊緣是可接受的。配製後的藥品為澄清或些許不透明感。若有異物即不可使用。
5. 倒轉小瓶達 15 秒以使溶液流向瓶塞，使用配有大內徑之 18 號針頭的 3 毫升注射筒，將針頭插入倒轉的小瓶。當抽取溶液至針筒時，將針頭尖端放置於小瓶瓶塞最底部的溶液中。將針頭自小瓶移開前，將推液塞拉至針筒的最後端，以將所有的溶液自倒轉小瓶中移出。
6. 以 25 號針頭替換 18 號的針頭進行皮下注射。
7. 排除氣體、大氣泡及多餘的溶液以達到所需要的 1.2 毫升劑量。一薄層的小汽泡可能存留於注射筒溶液頂端。因溶液有些粘稠，注射可能需花 5-10 秒。此注射小瓶含 1.2 毫升（150 毫克）的喜瑞樂。
8. 於手臂、大腿或下腹部（但肚臍周圍 5 公分內的地方除外）進行皮下注射。當皮膚有壓痛、瘀血、發紅或硬皮時不要注射，避免有傷疤或擴張紋的區域。如果需要注射多劑以達到治療劑量時，請每次選擇不同部位注射。

任何未使用的藥品或廢棄物品應依當地規定丟棄。

製造廠：(Drug substance, bulk) Novartis Pharma S.A.S.
(Final Product) Novartis Pharma Stein AG
(Solvent): Delpharm Dijon
(委託貼標及置入仿單): 裕利股份有限公司
廠　址：(Drug substance, bulk) 8, rue de l' Industrie, F-68330 Huningue, France
(Final Product) Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland
(Solvent): 6 boulevard de l'Europe , QUETIGNY, 21800 France
(委託貼標及置入仿單): 桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號
藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市中山區民生東路 3 段 2 號 8 樓

Information issued:22-Jul-2015; TFDA 11-Feb-2014 & 06-Nov-2014, IPL 18-Dec-2018
TWI-300520

病患用藥資訊

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

1. 外觀、用途及作用

外觀
喜瑞樂包括粉末和將粉末溶解成注射液的溶劑。
用途
<u>過敏性氣喘</u>
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。
<u>慢性自發性蕁麻疹</u>
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) 患者。
作用
<u>過敏性氣喘</u>
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。
<u>慢性自發性蕁麻疹</u>
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患者中，喜瑞樂的劑量與 IgE 的濃度無關。

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出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。

喜瑞樂不可用來預防或治療下列過敏性疾病：
- 突然過敏反應。
- 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「部分嚴重的副作用」。
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
<u>過敏性氣喘</u>
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。
<u>慢性自發性蕁麻疹</u>
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。
喜瑞樂可和吸入性類固醇藥品及其他過敏性氣喘治療藥併用，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。

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)。
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
<u>過敏性氣喘</u>

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藥品。
慢性自發性蕁麻疹
每回注射 1 或 2 次，每四週投予一回。
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
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
開始用喜瑞樂治療時，氣喘並不會立即改善，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。

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）。
- 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」）。
- 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（兒童）。
- 頭痛（在兒童為最常見）。
- 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。
- 頭暈、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。

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℃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。

6. 其他資訊
喜瑞樂凍晶注射劑 150 毫克
喜瑞樂的有效成分是 omalizumab。
其他成分有蔗糖 (sucrose)，L-histidine，L-histidine hydrochloride monohydrate 和 polysorbate 20。
包裝中附有一個安瓿，內含有 2 毫升注射用水，供注射前溶解粉末使用。
外觀、成分及包裝
喜瑞樂 150 毫克是白色至灰白色粉末，存放在玻璃小瓶中，並附有一支安瓿，內含 2 毫升注射用水。注射前須先用水將粉末溶解。每一小瓶提供 150 毫升 omalizumab 的用量。
喜瑞樂的包裝包括一個小瓶，內含有 150 毫克的注射用粉末，另附有一支安瓿含 2 毫升注射用水。

藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市中山區民生東路 3 段 2 號 8 樓
製造廠：(Drug substance, bulk) Novartis Pharma S.A.S.
(Final Product) Novartis Pharma Stein AG
(Solvent): Delpharm Dijon
(委託貼標及置入仿單): 裕利股份有限公司
廠　址：(Drug substance, bulk) 8, rue de l'Industrie, F-68330 Huningue, France
(Final Product) Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland
(Solvent): 6 boulevard de l'Europe , QUETIGNY, 21800 France
(委託貼標及置入仿單): 桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

7. 醫療專業人員使用說明
下列資料僅提供醫療專業人員的使用說明：
喜瑞樂 150 毫克凍晶注射劑為供單次使用的小瓶，不含有抗菌性防腐劑。調配後的物理和化學安定性，在 2-8℃為 8 小時，30℃為 4 小時。基於微生物學的觀點，配製後應立即使用。如果無法立即使用，使用中的保存時間及使用前的情況應由使用者負責，一般於 2℃至 8℃不可放置超過 8 小時或於 25℃不可超過 2 小時。
凍晶藥品需花 15-20 分鐘來溶解，但有些情況要花更多的時間。完全配製好的藥品外觀為澄清或些許不透明至輕微乳白色、無色至淺黃褐色，小瓶邊緣可能有小氣泡或泡沫。由於調配好的藥品有些粘稠性，為確保取得 0.6 毫升或 1.2 毫升的劑量，在排出針筒內的空氣和多餘氣體前，應小心將小瓶中的藥品完全抽出。
為配製喜瑞樂供皮下注射使用，請遵照下列指示操作：
喜瑞樂 150 毫克小瓶
1. 以配備有大內徑 18 號針頭之注射器，自安瓿中抽 1.4 毫升的注射用水。
2. 將小瓶直立放置於平坦的表面，使用標準的滅菌技術，插入針頭，將注射用水注入 omalizumab 小瓶中，將注射用水直接導入凍晶乾粉上。
3. 將小瓶保持直立的狀態，激烈地旋轉直立的小瓶（不可上下搖動）約達一分鐘，以平均濕潤凍晶乾粉。
4. 完成步驟 3 後，為了幫助溶解，約每五分鐘溫和地旋轉直立的小瓶達 5-10 秒，以溶解剩餘的任何固體。
   * 注意：於某些情況使凍晶乾粉完全的溶解可能花費超過 20 分鐘。若發生此情況，重複步驟 4 直到溶液中無可見的似膠狀微粒。當藥物完全溶解，溶液中應無可見的似膠狀微粒。若有小氣泡或泡沫於小瓶邊緣是可接受的。配製後的藥品為澄清或些許不透明感。若有異物即不可使用。
5. 倒轉小瓶達 15 秒以使溶液流向瓶塞，使用配有大內徑之 18 號針頭的 3 毫升注射筒，將針頭插入倒轉的小瓶。當抽取溶液至針筒時，將針頭尖端放置於小瓶瓶塞最底部的溶液中。將針頭自小瓶移開前，將推液塞拉至針筒的最後端，以將所有的溶液自倒轉小瓶中移出。
6. 以 25 號針頭替換 18 號的針頭進行皮下注射。
7. 排除氣體、大氣泡及多餘的溶液以達到所需要的 1.2 毫升劑量。一薄層的小氣泡可能存留於注射筒溶液頂端。因溶液有些粘稠，注射可能需花 5-10 秒。此注射小

瓶含 1.2 毫升（150 毫克）的喜瑞樂。

8. 於手臂、大腿或下腹部（但肚臍周圍 5 公分內的地方除外）進行皮下注射。當皮膚有壓痛、瘀血、發紅或硬皮時不要注射，避免有傷疤或擴張紋的區域。如果需要注射多劑以達到治療劑量時，請每次選擇不同部位注射。

任何未使用的藥品或廢棄物品應依當地規定丟棄。

表一：每次投與劑量換算成小瓶數、注射次數及總注射量

劑量 （毫克）	小瓶瓶數 150 毫克[a]	注射次數	總注射量 （毫升）
75	0.5[b]	1	0.6
150	1	1	1.2
225	1.5[b]	2	1.8
300	2	2	2.4
375	2.5[b]	3	3.0
450	3	3	3.6
525	3.5[b]	4	4.2
600	4	4	4.8

[a] 1.2 毫升 = 每小瓶最大輸出容量（喜瑞樂 150 毫克）。

[b] 可由 150 毫克小瓶中抽取 0.6 毫升

喜瑞樂之調配資料請參閱使用、操作及處置。

正本

檔　　號：
保存年限：

衛生福利部　函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳　　真：
聯絡人及電話：張雯涵(02)2787-8246
電子郵件信箱：alice8264@fda.gov.tw

10062
台北市中山區民生東路3段2號8樓
受文者：台灣諾華股份有限公司

NOVARTIS
2020-05-26
RECEIVED

發文日期：中華民國109年5月22日
發文字號：衛授食字第1086025611號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：許可證正本1張

主旨：貴公司申請「喜瑞樂凍晶注射劑150毫克」(衛署菌疫輸字第000835號)變更一案（案號：1086025611），本部同意，復請查照。

說明：

一、復貴公司108年8月22日諾華規字第2019082202號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：注射用水製造廠變更，變更為「Delpharm Dijon」(6 boulevard de l'Europe 21800 Quetigny, France)。

三、隨函檢還許可證正本1張。

四、自109年7月1日起，藥品許可證之「展延案」、「自請註銷案」及「藥品上市後行政變更案」將採全面「藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台」線上送件申請，紙本送件概不予受理。

正本：台灣諾華股份有限公司
副本：

部長陳時中

中文品名變更

行政院衛生署細菌學免疫學製品許可證

衛署菌疫輸 字第 000835 號

簽審文件號碼：DHA01000083501

中文名稱：樂無喘®乾粉注射劑 150 毫克

英文名稱：Xolair® 150 mg powder and solvent for solution for injection

類　　別：本藥限由醫師使用

劑　　型：乾粉注射劑

包裝種類：150 毫克(附 2 毫升溶劑)小瓶,100 小瓶以下盒裝。

藥商名稱：台灣諾華股份有限公司

製造廠名稱：NOVARTIS PHARMA STEIN AG

製造廠地址：SCHAFFHAUSERSTRASSE CH-4332 STEIN, SWITZERLAND

續如後

處　　方：

Each vial contains:

Omalizumab ..... 150 mg

適 應 症：詳如後

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

侯勝茂

發證日期　玖拾陸 年 肆 月 玖 日

有效日期　壹佰零壹 年 肆 月 玖 日

核准展延至	(106 年 4 月 9 日	(111 年 4 月 9 日	年 月 日	年 月 日
文號	1016004792	1055063259		

H 000477

變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期
適應症變更 樂無喘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(B2-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)的氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低(FEV1<80%)。樂無喘僅適用於證實為IgE媒介型的氣喘病人。	0991604028	99.4.12	適應症變更為： 1.過敏性氣喘附加療法： 喜瑞樂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(Beta 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之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童(6歲及以上)的氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低(FEV1<80%)。喜瑞樂僅適用於證實為IgE媒介型之氣喘病人。 2.慢性自發性蕁麻疹附加療法(CSU)： 喜瑞樂適用於治療對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)患者作為附加治療。	1046045845	105.3.2
中文名稱變更： 樂無喘®凍晶注射劑150毫克 劑型變更： 凍晶注射劑	0991[illegible]154	99.5.25			
溶劑製造廠名稱變更 TAKEDA AUSTRIA GMBH	1036027510	103.9.26	適應症變更： 1. 過敏性氣喘附加療法：喜瑞樂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(Beta 2-agonist)治療下仍有頻繁之日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化紀錄之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童(6歲及以上)之氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低(FEV1<80%)。喜瑞樂僅適用於證實為IgE媒介型之氣喘病人。 2. 慢性特發性蕁麻疹(CIU)附加療法：喜瑞樂適用於治療對H1抗組織胺製劑治療反應不佳之慢性特發性蕁麻疹成人及青少年(12歲以上)患者作為附加	10360[illegible]	103.12.26
中文品名變更： 喜瑞樂凍晶注射劑150毫克	1036056972	103.10.27			

其他

(主成分(drug substance,bulk)製造廠) NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8, RUE DE L'INDUSTRIE, F-68330 HUNINGUE, FRANCE

(溶劑製造廠) NYCOMED AUSTRIA GMBH
ST. PETER-STRASSE 25 A-4020 LINZ, AUSTRIA

適應症：樂無喘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(β2-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與青少年(12歲及以上)的氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低(FEV1 < 80%)。樂無喘僅適用於證實為IgE媒介型的氣喘病人。

本品已依本署97年12月15日衛署藥字第0970333993號公告，提出原料藥工廠「Novartis Pharma SAS」資料送件申請(案號：P0981015[illegible])
109.5.26
1096009734

注射用水製造廠變更
製造廠名稱：Delpharm Dijon
製造廠地址：6 boulevard de l'Europe 21800 Quetigny, France
109.5.21
1086025611

新增二級包裝廠
廠名：裕利股份有限公司
廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

基因工程製劑

~~本品係依本署89.12.12衛署藥字第0890035813號公告經本署認定得免除銜接性試驗，且經本署核定之新藥~~