

1. IME ZDRAVILA

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 75 mg omalizumaba* v 0,5 ml raztopine.

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 75 mg omalizumaba* v 0,5 ml raztopine.

*Omalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, izdelano v liniji sesalskih celic ovarija kitajskega hrčka (CHO- Chinese hamster ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rjavorumeno obarvana raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Alergijska astma

Zdravilo Xolair je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 6 do 12 let).

Zdravljenje z zdravilom Xolair pride v poštev samo za bolnike s prepričljivo astmo, v katero je vpleten IgE (imunoglobulin E) (glejte poglavje 4.2).

Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več)

Zdravilo Xolair je indicirano kot dodatno zdravilo za izboljšanje obvladovanja astme pri bolnikih s težko trdovratno alergijsko astmo, ki imajo pozitiven kožni test ali *in vitro* reaktivnost na trajno prisoten zračni alergen in ki imajo zmanjšano funkcijo pljuč ($FEV_1 < 80\%$), pa tudi pogoste simptome podnevi ali se pogosto ponoči zbuja, in so imeli po več dokumentiranih težkih eksacerbacij astme kljub vsakodnevni inhalaciji velikih odmerkov kortikosteroidov skupaj z dolgo delujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta2 za inhaliranje.

Otroci (stari 6 do <12 let)

Zdravilo Xolair je indicirano kot dodatno zdravilo za izboljšanje obvladovanja astme pri bolnikih s težko trdovratno alergijsko astmo, ki imajo pozitiven kožni test ali *in vitro* reaktivnost na trajno prisoten zračni alergen in ki imajo pogoste simptome podnevi ali se pogosto ponoči zbuja, in so imeli po več dokumentiranih težkih eksacerbacij astme kljub vsakodnevni inhalaciji velikih odmerkov kortikosteroidov skupaj z dolgo delujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta2 za inhaliranje.

Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

Zdravilo Xolair je indicirano kot dodatno zdravljenje z intranazalnimi kortikosteroidi pri odraslih (starih 18 let ali več) s hudim kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi, pri katerih z intranazalnimi kortikosteroidi bolezni ni mogoče ustrezno obvladovati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, izkušeni v diagnostiki in zdravljenju težke trdovratne astme ali kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi.

Odmerjanje

Ista načela odmerjanja veljajo pri alergijski astmi in pri kroničnem rinosinuzitisu z nosnimi polipi. Ustrezni odmerek in pogostnost odmerjanja omalizumaba pri teh dveh boleznih se določata z izhodiščnim IgE (i.e./ml), izmerjenim pred začetkom zdravljenja, in s telesno maso (kg). Pred aplikacijo prvega odmerka je treba bolnikom za določitev njihovega odmerka določiti raven IgE z enim od komercialnih kompletov za določanje celotnega IgE v serumu. Na podlagi teh meritev utegne biti za vsako aplikacijo potrebnih 75 do 600 mg omalizumaba v 1 do 4 injekcijah.

Pri bolnikih z alergijsko astmo, ki so imeli izhodiščni IgE nižji od 76 i.e./ml, je bilo manj verjetno, da jim bo to zdravilo koristilo (glejte poglavje 5.1). Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, se morajo pred začetkom zdravljenja prepričati, da imajo odrasli in adolescentni bolniki z IgE pod 76 i.e./ml ter otroci (stari 6 do <12 let) z IgE pod 200 i.e./ml nedvoumno *in vitro* reaktivnost (RAST) na trajno prisoten alergen.

Glejte preglednico 1 za pretvorbena shemo in preglednici 2 in 3 za shemi za določanje odmerkov.

Bolniki, katerih izhodiščna raven IgE ali telesna masa v kilogramih sta zunaj meja sheme za določanje odmerkov, omalizumaba ne smejo dobiti.

Največji priporočeni odmerek je 600 mg omalizumaba enkrat na dva tedna.

Preglednica 1 Preračunavanje odmerkov v število napolnjenih injekcijskih brizg/peresnikov*, v število injekcij in celotni injicirani volumen za vsako apliciranje zdravila**

Odmerek (mg)	Število injekcijskih brizg/peresnikov*			Število injekcij	Celotni injicirani volumen (ml)
	75 mg	150 mg	300 mg*		
75	1	0	0	1	0,5
150	0	1	0	1	1,0
225	1	1	0	2	1,5
300	0	0	1	1	2,0
375	1	0	1	2	3,5
450	0	1	1	2	3,0
525	1	1	1	3	3,5
600	0	0	2	2	4,0

* Zdravilo Xolair 300 mg v napolnjeni injekcijski brizgi in vse odmerne jakosti zdravila Xolair v napolnjenem injekcijskem peresniku niso namenjeni uporabi pri bolnikih, ki so stari manj kot 12 let.

** V preglednici je navedeno samo najmanjše število injekcij, ki jih potrebuje bolnik, vendar je za doseganje želenega odmerka mogoče uporabiti drugačne kombinacije injekcijskih brizg/peresnikov.

Preglednica 2 APLIKACIJA VSAKE 4 TEDNE. Odmerki omalizumaba (miligrami na odmerek), aplicirani s subkutano injekcijo vsake 4 tedne

	Telesna masa (kg)									
Izhodiščni IgE (i.e./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					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

* V ključnih študijah kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi niso proučevali preiskovancev s telesno maso manj kot 30 kg.

Preglednica 3 APLIKACIJA VSAKA 2 TEDNA. Odmerki omalizumaba (miligrami na odmerek), aplicirani s subkutano injekcijo vsaka 2 tedna

	Telesna masa (kg)									
Izhodiščni IgE (i.e./ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ZA UPORABO VSAKE 4 TEDNE GLEJTE PREGLEDNICO 2									
>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	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			

>900-1000	225	300	375	450	525	600	
>1000-1100	225	300	375	450	600		
>1100-1200	300	300	450	525	600	Za priporočilo odmerka ni dovolj podatkov.	
>1200-1300	300	375	450	525			
>1300-1500	300	375	525	600			

* V ključnih študijah kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi niso proučevali preiskovancev s telesno maso manj kot 30 kg.

Trajanje zdravljenja, spremljanje in prilagajanje odmerkov

Alergijska astma

Zdravilo Xolair je namenjeno dolgotrajnemu zdravljenju. V kliničnih preskušanjih se je izkazalo, da traja vsaj 12-16 tednov, da se pokaže učinkovitost zdravljenja. 16 tednov po začetku zdravljenja z zdravilom Xolair mora zdravnik pri bolniku oceniti učinkovitost zdravljenja, preden nadaljuje zdravljenje. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja po 16-tedenskem obdobju ali pri nadaljnjih presojah mora temeljiti na izrazitem izboljšanju celotnega obvladovanja astme (glejte poglavje 5.1, Zdravnikova celotna ocena učinkovitosti zdravljenja).

Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

V kliničnih študijah kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi so spremembe ocene nosnih polipov (NPS, *nasal polyps score*) in ocene nosne kongestije (NCS, *nasal congestion score*) opazili po 4 tednih. Na osnovi izraženosti bolezni in stopnji obvladovanja simptomov pri bolniku je treba občasno ponovno oceniti ali je nadaljnje zdravljenje še potrebno.

Alergijska astma in kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

Prekinitev zdravljenja v glavnem povzroči vrnitev prostega IgE na zvišane vrednosti in z njimi povezane simptome. Koncentracije celotnega IgE so med zdravljenjem zvišane in ostanejo po prekinitvi zdravljenja zvišane do enega leta. Zato ponovnega določanja koncentracije IgE med zdravljenjem ne moremo uporabljati kot smernice za določanje odmerka. Določanje odmerka po prekinitvah zdravljenja, krajših od enega leta, naj temelji na serumskih koncentracijah IgE, izmerjenih pri začetnem določanju odmerka. Vrednosti celotnega serumskega IgE lahko ponovno uporabimo za določanje odmerka, če je bilo zdravljenje prekinjeno za najmanj eno leto.

Odmerke je treba prilagajati pomembnim spremembam telesne mase (glejte preglednici 2 in 3).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

O uporabi omalizumaba pri bolnikih, starejših od 65 let, so na voljo omejeni podatki, ni pa dokazov, da bi bili pri starejših bolnikih potrebni drugačni odmerki kot pri mlajših odraslih bolnikih.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Študij o vplivu okvarjene ledvične ali jetrne funkcije na farmakokinetiko omalizumaba niso izvajali. Ker ob uporabi kliničnih odmerkov odstranjevanje omalizumaba poteka večinoma z retikuloendotelijskim sistemom, ni veliko možnosti, da bi nanj vplivala okvara ledvic ali jeter. Čeprav za te bolnike ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov, je treba omalizumab pri njih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Za uporabo pri alergijski astmi varnost in učinkovitost omalizumaba pri bolnikih, starih manj kot 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Za uporabo pri kroničnem rinosinuzitisu z nosnimi polipi varnost in učinkovitost omalizumaba pri

bolnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno samo za subkutano uporabo. Omalizumaba se ne sme dajati intravensko ali intramuskularno.

Zdravilo Xolair 300 mg v napolnjeni injekcijski brizgi in vse odmerne jakosti zdravila Xolair v napolnjenem injekcijskem peresniku niso namenjeni uporabi pri otrocih, ki so stari manj kot 12 let. Pri otrocih, ki so stari od 6 do 11 let in imajo alergijsko astmo, je mogoče uporabljati zdravilo Xolair 75 mg v napolnjeni injekcijski brizgi in Xolair 150 mg v napolnjeni injekcijski brizgi.

Če je za odmerjanje predpisanega odmerka potrebna več kot ena injekcija, je treba injekcije razdeliti in aplicirati na dveh ali več mestih injiciranja (preglednica 1).

Bolniki brez anamneze anafilaksije si lahko od 4. odmerka dalje sami injicirajo zdravilo Xolair oziroma jim ga lahko injicira njihov negovalec, če zdravnik presodi, da je to primerno (glejte poglavje 4.4). Bolnika oziroma negovalca je treba pred tem naučiti ustrezne tehnike injiciranja in prepoznavanja zgodnjih znakov in simptomov resne alergijske reakcije.

Bolnikom oziroma njihovim negovalcem je treba naročiti, naj injicirajo celotno količino zdravila Xolair po navodilih za uporabo opisanih v Navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Omalizumab ni indiciran za zdravljenje akutnih eksacerbacij astme, akutnega bronhospazma ali astmatičnega statusa.

Omalizumaba niso proučevali pri bolnikih s sindromom hiperimunoglobulina E ali alergijske bronhopulmonalne aspergiloze ali za preprečevanje anafilaktičnih reakcij, vključno s tistimi, ki jih izzove alergija na hrano, atopijski dermatitis ali alergijski rinitis. Omalizumab ni indiciran za zdravljenje teh bolezni.

Zdravljenja z omalizumabom niso proučevali pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, s stanji, v katere je vpleten imunski kompleks, ali z že obstoječimi okvarami ledvic ali jeter (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi omalizumaba pri teh skupinah bolnikov je potrebna previdnost.

Pri alergijski astmi ali kroničnem rinosinuzitisu z nosnimi polipi nenadne ukinitve sistemskih kortikosteroidov ali kortikosteroidov za inhalacijo po uvedbi zdravljenja z omalizumabom ne priporočajo. Zmanjšanje odmerjanja kortikosteroidov je treba opraviti pod neposrednim zdravnikovim nadzorom. Možno je, da bo odmerjanje kortikosteroidov treba zmanjševati postopoma.

Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije tipa I

Pri uporabi omalizumaba se lahko pojavijo lokalne ali sistemske alergijske reakcije tipa I, vključno z anafilaksijo in anafilaktičnim šokom. Lahko se zgodi, da se pojavijo šele po dolgotrajnem zdravljenju, vendar je večina teh reakcij nastopila v prvih 2 urah po prvem in po enem od nadaljnjih injiciranj omalizumaba, nekatere pa so nastopile tudi po več kot 2 urah in celo več kot 24 urah po injiciranju. Do večine anafilaktičnih reakcij je prišlo v okviru prvih treh odmerjanj omalizumaba, zato mora prve tri odmerke zdravila aplicirati ali njihovo apliciranje nadzorovati zdravstveni delavec. Anafilaksija brez povezave z omalizumabom v anamnezi lahko predstavlja dejavnik tveganja za pojav anafilaksije po odmerjanju omalizumaba. Zato mora bolnikom z ugotovljeno anamnezo anafilaksije omalizumab aplicirati zdravstveni delavec, ki mora imeti ob aplikaciji omalizumaba vedno na voljo zdravila za zdravljenje anafilaktičnih reakcij, pripravljena za takojšnjo uporabo. Če pride do anafilaktične ali druge resne alergijske reakcije, je treba odmerjanje omalizumaba takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Bolnikom moramo povedati, da so takšne reakcije možne, ob pojavu alergijskih reakcij pa morajo poiskati takojšnjo zdravniško pomoč.

V kliničnih preskušanjih so pri manjšem številu bolnikov odkrili protitelesa proti omalizumabu (glejte poglavje 4.8). Klinični pomen protiteles proti omalizumabu ni v celoti pojasnjen.

Serumska bolezen

Pri bolnikih, zdravljenih s humaniziranimi monoklonskimi protitelesi, med katera sodi tudi omalizumab, so opažali serumsko bolezen in njej podobne reakcije, ki so zapoznele alergijske reakcije tipa III. Domnevajo, da gre za patofiziološki mehanizem, ki vključuje tvorbo in odlaganje imunskih kompleksov, do katerih pride zaradi razvoja protiteles proti omalizumabu. Reakcije praviloma nastopijo 1 do 5 dni po uporabi prve ali katere od naslednjih injekcij, lahko tudi po dolgotrajnem zdravljenju. Simptomi, ki nakazujejo možnost serumske bolezni, vključujejo artritis/artralgijske, izpuščaji (urtikarijo ali druge oblike), zvišano telesno temperaturo in limfadenopatijo. Pri preprečevanju in zdravljenju teh težav so lahko učinkoviti kortikosteroidi, bolnikom pa je treba naročiti, da poročajo o vseh sumljivih simptomih.

Churg-Straussov sindrom in hipereozinofilni sindrom

Pri bolnikih s hudo astmo se v redkih primerih izrazi sistemski hipereozinofilni sindrom ali alergijski eozinofilni granulomatozni vaskulitis (Churg-Straussov sindrom); pri obeh sindromih je običajno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravila za zdravljenje astme, vključno z omalizumabom, se v redkih primerih izrazita oziroma razvijeta sistemska eozinofilija in vaskulitis, kar se običajno zgodi v povezavi z nižanjem odmerkov peroralnih kortikosteroidov.

Pri teh bolnikih morajo biti zdravniki pozorni na pojavljanje izrazite eozinofilije, izpuščaja v povezavi z vaskulitisom, slabšanja pljučnih simptomov, bolezenskih sprememb v obnosnih votlinah, zapletov na srcu in/ali nevropatije.

Pri vseh hudih primerih navedenih bolezni imunskega sistema je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja z omalizumabom.

Infestacije s paraziti (helmiti)

IgE utegne biti vpleten v imunski odziv na nekatere infestacije s helminti. Pri bolnikih s kroničnim velikim tveganjem infestacije s helminti je s placebom kontrolirano preskušanje med zdravljenjem z omalizumabom pokazalo rahel porast pogostnosti infestacije, čeprav so bili potek, stopnja izraženosti in odziv na zdravljenje infestacije nespremenjeni. Pogostnost infestacije s helminti je bila v celotnem kliničnem programu, ki ni bil zasnovan za odkrivanje takih infestacij, manj od 1 na 1000 bolnikov. Vendar utegne biti pri bolnikih z velikim tveganjem infestacije s helminti upravičena previdnost, posebno pri potovanjih v predele, kjer je infestacija s helminti endemična. Če se bolniki ne odzovejo na priporočeno zdravljenje infestacije s helminti, je treba pretehtati možnost ukinitve omalizumaba.

Osebe s preobčutljivostjo na lateks (napolnjena injekcijska brizga)

Snemljiv pokrovček igle pri napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje derivat naravnega lateksa. Do sedaj v snemljivem pokrovčku igle niso še nikoli našli samega naravnega lateksa. Čeprav uporabe zdravila Xolair raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi niso proučevali pri osebah, ki so preobčutljive na lateks, obstaja določeno tveganje za preobčutljivostne reakcije, ki ga ni mogoče povsem izključiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je IgE lahko vpleten v imunski odziv na nekatere infestacije s helminti, lahko omalizumab posredno zmanjša učinkovitost zdravil za zdravljenje infestacij s helminti ali z drugimi paraziti (glejte poglavje 4.4).

Encimi s citokromom P450, iztočne črpalke in mehanizmi vezave beljakovin nimajo vpliva na očistek omalizumaba, zato obstajajo za interakcije le manjše možnosti. Študij interakcij zdravil ali cepiv z omalizumabom niso opravili. Ni farmakološkega razloga za pričakovanje, da bi pogosto predpisovana zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju astme ali kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi, medsebojno delovala z omalizumabom.

Alergijska astma

V kliničnih študijah so omalizumab pogosto uporabljali skupaj z inhalacijskimi in peroralnimi kortikosteroidi, kratkotrajno in dolgotrajno delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta za inhaliranje, modifikatorji levkotriena, teofilini in peroralnimi antihistaminiki. Ni bilo znakov, da bi se varnost omalizumaba zaradi uporabe teh pogosto uporabljenih zdravil proti astmi spremenila. Razpoložljivi podatki o uporabi omalizumaba v kombinaciji s specifično imunoterapijo (zdravljenje s hiposenzitivizacijo) so omejeni. V kliničnem preskušanju, v katerem so omalizumab dajali sočasno z imunoterapijo, so ugotovili, da se varnost in učinkovitost omalizumaba v kombinaciji s specifično imunoterapijo ne razlikujeta od varnosti in učinkovitosti pri samostojni uporabi omalizumaba.

Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

V kliničnih študijah so omalizumab uporabljali skupaj z intranazalnim mometazonom v pršilu po protokolu. Med drugimi zdravili, ki so jih pogosto uporabljali sočasno, so bili drugi intranazalni kortikosteroidi, bronhodilatatorji, antihistaminiki, antagonisti levkotrienskih receptorjev, adrenergični agonisti oziroma simpatikomimetiki in lokalni nazalni anestetiki. Ni bilo znakov, da bi se varnost omalizumaba zaradi sočasne uporabe teh pogosto uporabljenih drugih zdravil spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zmerno velik obseg podatkov o nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti), pridobljenih iz registra nosečnosti in spontanih poročil iz obdobja trženja zdravila, ne kaže na malformativno toksičnost ali toksično delovanje na plod oziroma novorojenca. Rezultati prospektivne študije registra nosečnosti (EXPECT) iz podatkov pri 250 nosečnicah z astmo, ki so bile izpostavljene omalizumabu, kažejo, da je prevalenca večjih prirojenih nepravilnosti približno enaka (8,1 % v primerjavi z 8,9 %) pri nosečnicah iz registra EXPECT in pri kontrolnih bolnicah z ujemajočo se diagnozo (zmerna in huda astma). Na interpretacijo teh podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve te študije, med drugim majhnost vzorca in nerandomizirana zasnova.

Omalizumab prehaja placentarno bariero, študije na živalih pa ne kažejo niti neposrednih niti posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Omalizumab povezujejo z znižanji koncentracije trombocitov pri primatih, razen pri človeku, ki so

odvisna od starosti; občutljivost zanje je pri mladih živalih razmeroma večja (glejte poglavje 5.3).

O uporabi omalizumaba med nosečnostjo se lahko razmisli, če je to klinično potrebno.

Dojenje

Imunoglobulini G (IgG) so prisotni v materinem mleku, zato je v materinem mleku mogoče pričakovati tudi prisotnost omalizumaba. Razpoložljivi podatki pri primatih, razen pri človeku, kažejo na izločanje omalizumaba v mleko (glejte poglavje 5.3).

Rezultati študije EXPECT s 154 dojenčki, ki so bili izpostavljeni omalizumabu med nosečnostjo ali z dojenjem, niso pokazali neželenih učinkov na dojenega otroka. Na interpretacijo teh podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve te študije, med drugim majhnost vzorca in nerandomizirana zasnova.

Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo majhno biološko razpoložljivost. Učinka na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zato se lahko razmisli o uporabi omalizumaba med dojenjem, če je to klinično potrebno.

Plodnost

Za omalizumab ni na voljo podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh. V specifično zasnovanih ne-kliničnih študijah plodnosti pri nečloveških primatih, med katere sodijo tudi študije parjenja, po ponavljajočem odmerjanju omalizumaba v odmerkih do 75 mg/kg niso opazili vpliva na plodnost niti pri samcih niti pri samicah. Poleg tega v ločeni ne-klinični študiji genotoksičnosti niso opazili genotoksičnega delovanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Omalizumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Alergijska astma in kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Med kliničnimi preskušnji alergijske astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, so bile neželene reakcije, o katerih so najpogosteje poročali, glavoboli in reakcije na mestu aplikacije, med drugim bolečina, oteklina, eritem in srbenje na mestu injiciranja. Med kliničnimi preskušnji pri otrocih, starih 6 do <12 let, so bile neželene reakcije, o katerih so najpogosteje poročali, glavobol, zvišana telesna temperatura in bolečine v zgornjem delu trebuha. Reakcije so bile večinoma blage ali zmerne. V kliničnih preskušnjah kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi pri bolnikih, starih najmanj 18 let, so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, glavobol, vrtoglavost, artralgijska bolečina v zgornjem delu trebuha in reakcije na mestu injiciranja.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 4 navaja neželene reakcije, zabeležene v kliničnih študijah pri celotni populaciji za oceno varnosti pri alergijski astmi in kroničnem rinosinuzitisu z nosnimi polipi, zdravljeni z zdravilom Xolair, razvrščene po organskih sistemih po sistemu MedDRA in po pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$). Učinkom, o katerih so poročali v obdobju trženja, je pripisana neznana navedba pogostnosti (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4 Neželene reakcije pri alergijski astmi in kroničnem rinosinuzitisu z nosnimi polipi

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni redki	faringitis infestacija s parazitom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogostnost neznana	idiopatična trombocitopenija, vključno s hudimi primeri
Bolezni imunskega sistema	
redki pogostnost neznana	anafilaktična reakcija, druga resna alergijska stanja, razvoj protiteles proti omalizumabu serumska bolezen, lahko vključuje zvišano telesno temperaturo in limfadenopatijo
Bolezni živčevja	
pogosti občasni	glavobol* sinkopa, parestezije, zaspanost, vrtočlavost [#]
Žilne bolezni	
občasni	ortostatska hipotenzija, navali rdečice
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni redki pogostnost neznana	alergijski bronhospazem, kašelj edem larinksa alergijski granulomatozni vaskulitis (oziroma Churg-Straussov sindrom)
Bolezni prebavil	
pogosti občasni	bolečine v zgornjem delu trebuha*** znaki in simptomi dispepsije, driska, navzea
Bolezni kože in podkožja	
občasni redki pogostnost neznana	preobčutljivost za svetlobo, urtikarija, izpuščaj, pruritus angioedem alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	artralgija†
redki	sistemski eritematozni lupus
pogostnost neznana	mialgija, otekanje sklepov
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti pogosti občasni	zvišana telesna temperatura** reakcije na mestu injiciranja, na primer oteklina, eritem, bolečina, pruritus gripi podobna bolezen, otekanje zgornjih udov, zvečanje telesne mase, utrujenost

*: zelo pogosti pri otrocih, starih 6 do <12 let

**: pri otrocih, starih 6 do <12 let

[#]: pogosti v preskušanih nosnih polipov

[†]: pogostnost neznana v preskušanih alergijske astme

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni imunskega sistema

Za več podatkov glejte poglavje 4.4.

Anafilaksija

V kliničnih preskušanjih so bile anafilaktične reakcije redke. Pri kumulativnem pregledu baze varnostnih podatkov so med podatki iz obdobja trženja zdravila našli skupaj 898 primerov anafilaksije. Na osnovi ocenjene izpostavljenosti 566 923 bolnikov-let zdravljenja to pomeni pogostnost poročanja približno 0,20 %.

Arterijski trombembolični dogodki

V kontroliranih kliničnih preskušanjih in pri vmesni analizi podatkov iz observacijske študije, so opazali številčno neravnovesje arterijskih trombemboličnih dogodkov. Opredelitev sestavljenega cilja opazovanja arterijskih trombemboličnih dogodkov je vključevala možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris in kardiovaskularno smrt (vključno s smrtjo iz neznanega vzroka). Po rezultatih končne analize observacijske študije je bila pogostnost arterijskih trombemboličnih dogodkov na 1000 bolnikov-let 7,52 (115/15 286 bolnikov-let) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xolair, in 5,12 (51/9963 bolnikov-let) pri kontrolnih bolnikih. Po rezultatih multivariatne analize z upoštevanjem izhodiščnih kardiovaskularnih dejavnikov tveganja je bilo razmerje ogroženosti 1,32 (95-odstotni interval zaupanja 0,91-1,91). Po rezultatih ločene analize združenih podatkov iz vseh randomiziranih, dvojno-slepih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj, ki so trajala najmanj 8 tednov, je bila pogostnost arterijskih trombemboličnih dogodkov na 1000 bolnikov-let 2,69 (5/1856 bolnikov-let) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xolair, in 2,38 (4/1680 bolnikov-let) pri bolnikih, ki so prejeli placebo, (razmerje pogostnosti 1,13; 95-odstotni interval zaupanja 0,24-5,71).

Trombociti

V kliničnih preskušanjih so imeli le redki bolniki koncentracije trombocitov pod spodnjo mejo okvira normalnih vrednosti laboratorija. V obdobju trženja so poročali o posameznih primerih idiopatične trombocitopenije, vključno s hudimi primeri.

Infestacije s paraziti

Pri bolnikih s kroničnim velikim tveganjem infestacije s helminti je s placebom kontrolirano preskušanje pokazalo pri zdravljenju z omalizumabom rahlo številčno povečanje pogostnosti infestacije, ki ni bilo statistično značilno. Potek, stopnja izraženosti in odziv na zdravljenje infestacij so bili nespremenjeni (glejte poglavje 4.4).

Sistemski eritematozni lupus

V kliničnih študijah in obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sistemskega eritematoznega lupusa (SLE) pri bolnikih z zmerno do hudo astmo in tistih s kronično spontano urtikarijo. Patogeneza SLE ni dobro pojasnjena.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek zdravila Xolair, ki ga bolniki prenesejo, ni bil določen. Bolnikom so intravensko vbrizgali posamezne odmerke do 4000 mg brez znakov toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največji kumulativni odmerek, dan bolnikom v obdobju 20 tednov, je bil 44 000 mg. Ta odmerek ni povzročil nikakršnih neugodnih akutnih učinkov.

Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba bolnika opazovati glede kakršnihkoli patoloških znakov oziroma simptomov. Poiskati je treba zdravniško pomoč in ustrezno ukrepati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, oznaka ATC: R03DX05

Mehanizem delovanja

Omalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz rekombinantne DNA, ki se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) in preprečuje vezavo IgE na receptor FcεRI (IgE receptor z veliko afiniteto) na bazofilcih in mastocitih, s čimer zmanjša količino prostega IgE, ki je na voljo za sprožanje alergijske kaskade. Protitelo je IgG1 kappa, ki vsebuje človeške okvirne predele, med katerimi določeni predeli določajo komplementarnost izhodnega mišjega protitelesa, ki se veže na IgE.

Zdravljenje atopijskih oseb z omalizumabom je povzročilo znatno zmanjšanje števila receptorjev FcεRI na bazofilcih. Omalizumab zavira vnetje, posredovano z IgE, kar se odraža z zmanjšanjem koncentracije eozinofilcev v krvi in tkivih ter zmanjšanjem količine vnetnih mediatorjev, vključno z IL-4, IL-5 in IL-13, ki jih sproščajo celice prirojenega in pridobljenega imunskega sistema ter neimunske celice.

Farmakodinamični učinki

Alergijska astma

In vitro se je sproščanje histamina iz bazofilcev, izoliranih pri bolnikih, zdravljenih z omalizumabom, po stimulaciji z alergenom zmanjšalo za približno 90 % v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem.

V kliničnih študijah pri bolnikih z alergijsko astmo so se serumske koncentracije prostega IgE znižale v odvisnosti od odmerka v eni uri po prvem odmerku in ostale takšne v času med zaporednimi odmerki. Eno leto po prekinitvi odmerjanja omalizumaba so se koncentracije IgE vrnile na vrednosti pred zdravljenjem, povratnega učinka zviševanja koncentracij IgE po popolni izločitvi zdravila pa niso opazili.

Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

V kliničnih študijah pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi je zdravljenje z omalizumabom povzročilo znižanje serumske koncentracije prostega IgE (približno 95 %) in zvišanje serumske koncentracije celotnega IgE v približno takem obsegu, kot so ga opazili pri bolnikih z alergijsko astmo. Do zvišanja koncentracije celotnega IgE v serumu je prišlo zaradi nastajanja kompleksov omalizumab-IgE, ki imajo v primerjavi s prostim IgE manjšo hitrost izločanja.

Klinična učinkovitost in varnost

Alergijska astma

Odrasli in mladostniki, stari ≥12 let

Učinkovitost in varnost omalizumaba so pokazali v 28-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (študija 1), ki je zajela 419 težkih bolnikov z alergijsko astmo, starih 12-79 let, ki so imeli zmanjšano funkcijo pljuč (FEV₁ 40-80 % pričakovane) in slabo obvladovanje simptomov astme, čeprav so jemali velike odmerke kortikosteroidov za inhaliranje in dolgotrajno delujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta2. Bolniki, ki so bili primerni za vključitev v študijo, so imeli po več eksacerbacij astme, pri katerih je bilo potrebno sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi, ali so bili hospitalizirani ali opazovani na urgenci zaradi težke eksacerbacije astme v zadnjem letu kljub neprekinjenemu zdravljenju z velikimi odmerki kortikosteroidov za inhalacijo in dolgotrajno delujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta2. Subkutani omalizumab ali placebo so aplicirali kot dodatno zdravilo k >1000 mikrogramov beklametazonovega dipropionata (ali ekvivalentu) in

agonistu adrenergičnih receptorjev beta2 z dolgotrajnim delovanjem. Dovoljeno je bilo vzdrževalno zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi, teofilinom in modifikatorjem levkotriena (22 %, 27 % oziroma 35 % bolnikov).

Primarni cilj opazovanja je bila ocena pogostnosti eksacerbacij astme, pri katerih je bilo potrebno kratkotrajno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi. Omalizumab je zmanjšal pogostnost eksacerbacij astme za 19 % ($p = 0,153$). Drugi izračunani parametri, ki so pokazali statistično značilnost ($p < 0,05$) v korist omalizumaba, so bili zmanjšanje težkih eksacerbacij (pri katerih se je funkcija bolnikovih pljuč zmanjšala pod 60 % njegove osebne najboljše funkcije in so bili potrebni sistemski kortikosteroidi) in z astmo povezanih nujnih pregledov (sestavljani iz sprejemov v bolnišnico, pregledov na urgenci in nenaročenih obiskov pri zdravniku) ter izboljšanje zdravnikove celotne ocene učinkovitosti zdravljenja, "z astmo povezane kvalitete življenja (AQL)", simptomov astme in pljučne funkcije.

Pri analizi podskupin je bilo pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem celotni IgE ≥ 76 i.e./ml, verjetneje, da jim bo omalizumab klinično pomembno koristil. Pri teh bolnikih v študiji 1 je omalizumab zmanjšal pogostnost eksacerbacij astme za 40 % ($p = 0,002$). Poleg tega je v celotnem programu z omalizumabom za težko astmo imelo v podskupini s celotnim IgE ≥ 76 i.e./ml več bolnikov klinično pomemben odziv. Preglednica 5 vključuje rezultate populacije študije 1.

Preglednica 5 Rezultati študije 1

	Celotna populacija študije 1	
	omalizumab N=209	placebo N=210
Eksacerbacije astme		
Pogostnost v 28-tedenskem obdobju	0,74	0,92
% zmanjšanja, vrednost p za razmerje pogostnosti	19,4 %, p = 0,153	
Težke eksacerbacije astme		
Pogostnost v 28-tedenskem obdobju	0,24	0,48
% zmanjšanja, vrednost p za razmerje pogostnosti	50,1 %, p = 0,002	
Pregledi na urgenci		
Pogostnost v 28-tedenskem obdobju	0,24	0,43
% zmanjšanja, vrednost p za razmerje pogostnosti	43,9 %, p = 0,038	
Zdravnikova celotna ocena		
% bolnikov z odzivom*	60,5 %	42,8 %
Vrednost p **	<0,001	
Izboljšanje AQL		
% bolnikov z izboljšanjem ≥0,5	60,8 %	47,8 %
Vrednost p	0,008	

* izrazito izboljšanje ali popolno obvladanje bolezni

** vrednost p za celotno porazdelitev ocen

V študiji 2 so ocenili učinkovitost in varnost omalizumaba v skupini 312 težkih alergičnih astmatikov, ki se je ujemala s skupino v študiji 1. Zdravljenje z omalizumabom v tej odprti študiji je povzročilo 61-odstotno zmanjšanje pogostnosti klinično pomembnih eksacerbacij astme v primerjavi z zdravljenjem samo s trenutnimi zdravili za astmo.

V štirih dodatnih velikih, s placebom kontroliranih, 28 do 52 tednov trajajočih, podpornih študijah na 1722 odraslih in mladostnikih (študije 3, 4, 5, 6) so ocenjevali učinkovitost in varnost omalizumaba pri bolnikih s težko trdovratno astmo. Pri večini bolnikov je bila bolezen nezadostno kontrolirana, a so dobivali manj spremljajočih zdravil proti astmi kot bolniki v študijah 1 in 2. V študijah 3-5 so za primarno končno stanje uporabljali eksacerbacijo, medtem ko so v študiji 6 vrednotili predvsem zmanjšano porabo kortikosteridov za inhaliranje.

V študijah 3, 4 in 5 se je pri bolnikih, zdravljenih z omalizumabom, pogostnost eksacerbacij astme zmanjšala za 37,5 % ($p = 0,027$), 40,3 % ($p < 0,001$) in 57,6 % ($p < 0,001$) v primerjavi s placebom.

V študiji 6 je značilno več bolnikov s težko alergijsko astmo, ki so se zdravili z omalizumabom, lahko zmanjšalo svoj odmerek flutikazona na ≤ 500 mikrogramov/dan, ne da bi se obvladovanje njihove astme poslabšalo (60,3 %), kot v skupini s placebom (45,8 %, $p < 0,05$).

Rezultate kvalitete življenja so vrednotili z uporabo vprašalnika "Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire". V vseh šestih študijah so se rezultati ugotavljanja kvalitete življenja od izhodišča pri bolnikih, zdravljenih z omalizumabom, statistično značilno izboljšali v primerjavi s skupino s placebom ali kontrolno skupino.

Zdravnikova celotna ocena učinkovitosti zdravljenja:

Zdravnikovo celotno oceno so uporabili v petih od zgoraj omenjenih študij kot široko merilo obvladovanja astme, opravil pa jo je lečeči zdravnik. Zdravnik je lahko upošteval PEF (največji pretok zraka med izdihom), dnevne in nočne simptome, uporabo ustrežnejših zdravil, spirometrijo in eksacerbacije. V vseh petih študijah so ocenili, da je dosegel bodisi značilno izboljšanje bodisi popolno obvladanje astme značilno večji delež bolnikov, zdravljenih z omalizumabom, kot bolnikov, ki so dobivali placebo.

Otroci, stari 6 do <12 let

Najbolj pomembni podatki, ki dokazujejo varnost in učinkovitost omalizumaba v skupini bolnikov, starih 6 do <12 let, so rezultati randomiziranega, dvojno slepega, s placebom kontroliranega, multicentričnega preskušanja (študije 7).

Študija 7 je bila s placebom kontrolirano preskušanje, v katerega je bila vključena posebna podskupina bolnikov ($N=235$) v skladu s sedanjo indikacijo, ki so se zdravili z visokimi odmerki kortikosteroidov za inhaliranje (z odmerkom ≥ 500 μg flutikazonu enakovrednega zdravila) in sočasno z agonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Klinično pomembna eksacerbacija je bila opredeljena s slabšanjem simptomov astme, zaradi katerih je bilo po presoji raziskovalca vsaj 3 dni treba podvojiti izhodiščni odmerek kortikosteroida za inhaliranje in/ali vsaj 3 dni uporabiti ustrežnejše zdravljenje s sistemskimi (peroralnimi ali intravenskimi) kortikosteroidi.

V posebni podskupini bolnikov, ki so se zdravili z visokimi odmerki kortikosteroidov za inhaliranje, so bile pri bolnikih, ki so prejeli omalizumab, klinično pomembne eksacerbacije astme statistično značilno manj pogoste kot pri bolnikih s placebom. Po 24 tednih je razlika v pogostnosti eksacerbacij med obema skupinama predstavljala 34 % (razmerje pogostnosti 0,662, $p = 0,047$) manjšo pogostnost pri bolnikih z omalizumabom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V drugem 28-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja je razlika v pogostnosti eksacerbacij med skupinama predstavljala 63 % (razmerje pogostnosti 0,37, $p < 0,001$) manjšo pogostnost pri bolnikih z omalizumabom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

V 52-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja (ki je obsegalo 24-tedensko obdobje s stalnim odmerkom steroidnih zdravil in 28-tedensko obdobje prilagajanja odmerkov steroidnih zdravil) je razlika v pogostnosti eksacerbacij med obema skupinama predstavljala 50 % (razmerje pogostnosti 0,504, $p < 0,001$) manjšo pogostnost pri bolnikih z omalizumabom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

Ob koncu 52-tedenskega obdobja zdravljenja se je uporaba ustrežnejših zdravil z agonisti adrenergičnih receptorjev beta bolj zmanjšala pri skupini bolnikov z omalizumabom kot pri skupini s placebom, a razlika med obema skupinama ni bila statistično značilna. Ob koncu 52-tedenskega obdobja dvojno slepega zdravljenja podskupine bolnikov z močno izraženo boleznijo, ki so se zdravili z visokimi odmerki kortikosteroidov za inhaliranje in z dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta, je bil v skupini z omalizumabom v okviru celotne ocene učinkovitosti zdravljenja delež tistih, pri katerih so učinkovitost zdravljenja ocenili kot "odlično", večji, delež tistih, pri katerih so učinkovitost zdravljenja ocenili kot "zmerno" ali "slabo", pa manjši kot v skupini s placebom; razlika med skupinama je bila statistično značilna ($p < 0,001$). Med skupino z omalizumabom in skupino s placebom pa ni bilo razlik pri ocenah kvalitete življenja, ki so jih podali bolniki sami.

Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

Varnost in učinkovitost omalizumaba so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi (preglednica 7). Bolniki so prejeli omalizumab ali placebo subkutano vsaka 2 ali vsake 4 tedne (glejte poglavje 4.2). Vsi bolniki so v celotnem poteku študije prejeli osnovno zdravljenje z intranazalnim mometazonom. Za vključitev v študijo nista bila zahtevana predhodni sinonazalni kirurški poseg ali predhodna uporaba sistemskih kortikosteroidov. Bolniki so omalizumab ali placebo prejeli 24 tednov, nato pa je sledilo 4-tedensko obdobje opazovanja. V preglednici 6 so navedene demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov, vključno s sočasnimi alergijskimi boleznimi.

Preglednica 6 Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov v študijah z nosnimi polipi

Parameter	študija nosnih polipov 1 N=138	študija nosnih polipov 2 N=127
povprečna starost (leta) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% moških	63,8	65,4
bolniki, ki so v predhodnem letu uporabljali sistemske kortikosteroide (%)	18,8	26,0
obojestranska endoskopska ocena nosnih polipov (NPS): povprečje (SD), okvir ocen 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
ocena nosne kongestije (NCS): povprečje (SD), okvir ocen 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
ocena voha: povprečje (SD), okvir ocen 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
skupna ocena SNOT-22: povprečje (SD), okvir ocen 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
eozinofilci v krvi (št. celic/ μ l): povprečje (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
celotni IgE i.e./ml: povprečje (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
astma (%)	53,6	60,6
blaga (%)	37,8	32,5
zmerna (%)	58,1	58,4
huda (%)	4,1	9,1
bolezen dihal, ki jo poslabša acetilsalicilna kislina (%)	19,6	35,4
alergijski rinitis	43,5	42,5

SD = standardna deviacija; SNOT-22 = vprašalnik za oceno vpliva rinosinuzitisa z 22 vprašanji, *Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*; IgE = imunoglobulin E; i.e. = internacionalna enota. Pri NPS, NCS in SNOT-22 višja ocena pomeni večjo izraženo bolezen.

Sestavljen primarni cilj opazovanja je obsegal obojestransko oceno nosnih polipov (NPS) in povprečje dnevnih ocen nosne kongestije (NCS) v 24. tednu. V obeh študijah nosnih polipov (v študiji 1 in 2) so imeli bolniki, ki so prejeli omalizumab, statistično značilno večje izboljšanje ocene NPS od izhodiščne v 24. tednu in večje izboljšanje tedenskega povprečja ocene NCS, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Rezultati študij nosnih polipov 1 in 2 so prikazani v preglednici 7.

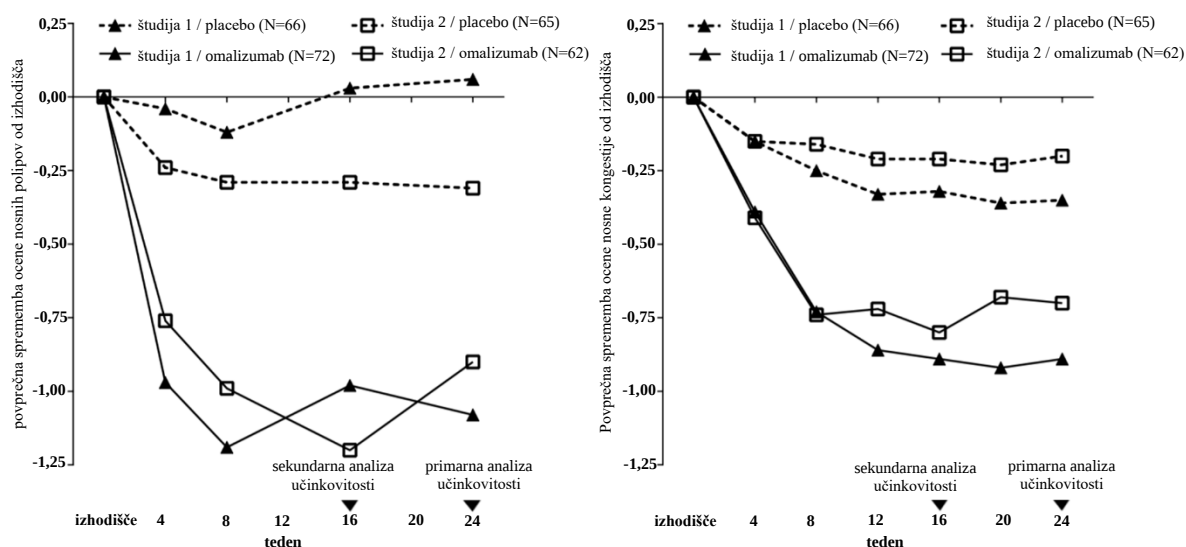
Preglednica 7 Spremembe kliničnih ocen od izhodišča do 24. tedna po podatkih iz študije nosnih polipov 1, študije nosnih polipov 2 in po združenih podatkih

	študija nosnih polipov 1		študija nosnih polipov 2		združeni rezultati študij nosnih polipov	
	placebo	omalizumab	placebo	omalizumab	placebo	omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
ocena nosnih polipov						
povprečje ob izhodišču	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
razlika povprečij po metodi najmanjših kvadratov v 24. tednu	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
razlika (95-odstotni IZ)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
vrednost p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dnevno povprečje dnevne ocene nosne kongestije						
povprečje ob izhodišču	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
razlika povprečij po metodi najmanjših kvadratov v 24. tednu	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
razlika (95-odstotni IZ)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
vrednost p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
povprečje ob izhodišču	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
razlika povprečij po metodi najmanjših kvadratov v 24. tednu	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
razlika (95-odstotni IZ)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
vrednost p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
povprečje ob izhodišču	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
razlika povprečij po metodi najmanjših kvadratov v 24. tednu	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
razlika (95-odstotni IZ)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	

vrednost p (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
povprečje ob izhodišču	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
razlika povprečij po metodi najmanjših kvadratov v 24. tednu	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
razlika (95-odstotni IZ)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
vrednost p	0,0024		0,0011		<0,0001	

IZ = interval zaupanja; TNSS = skupna ocena nosnih simptomov (*total nasal symptom score*); SNOT-22 = vprašalnik za oceno vpliva rinosinuzitisa z 22 vprašanji (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = vohalni test pensilvanijske univerze (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = minimalna pomembna razlika (*minimal important difference*).

Slika 1 Povprečna sprememba ocene nosne kongestije od izhodišča in povprečna sprememba ocene nosnih polipov od izhodišča po študijskih skupinah v študijah nosnih polipov 1 in 2



V vnaprej opredeljeni analizi združenih podatkov o zdravljenju z nujnimi zdravili (sistemskimi kortikosteroidi najmanj 3 zaporedne dni ali nazalni polipektomiji) v 24-tedenskem obdobju zdravljenja se je pokazalo, da je bil v skupini z omalizumabom delež bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje z nujnimi zdravili, manjši kot v skupini s placebom (2,3 % v primerjavi s 6,2 %). Razmerje obov za uporabo zdravljenja z nujnimi zdravili v skupini z omalizumabom v primerjavi s placebom je bilo 0,38 (95-odstotni IZ: 0,10; 1,49). V nobeni od obeh študij niso poročali o opravljanju sinonazalnega kirurškega posega.

Dolgoročno učinkovitost in varnost omalizumaba so pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi, ki so sodelovali v študijah nosnih polipov 1 in 2, ocenjevali v odprti podaljšani študiji. Podatki o učinkovitosti v tej študiji kažejo, da so se klinične koristi zdravila v 24. tednu, ohranile do 52. tedna. Podatki o varnosti so se načeloma ujemali z znanim varnostnim profilom omalizumaba.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko omalizumaba so proučevali pri odraslih in adolescentnih bolnikih z alergijsko astmo ter pri odraslih bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi. Splošne farmakokinetične lastnosti omalizumaba so v obeh navedenih populacijah bolnikov podobne.

Absorpcija

Po subkutani aplikaciji se omalizumab absorbira s povprečno absolutno biološko uporabnostjo 62 %. Po enem samem subkutanem odmerku pri odraslih in adolescentnih bolnikih z astmo se je omalizumab absorbiral počasi in dosegel najvišje serumske koncentracije čez povprečno 7-8 dni. Farmakokinetika omalizumaba je linearna pri odmerkih, večjih od 0,5 mg/kg. Po več odmerkih omalizumaba so bile površine pod krivuljo serumska koncentracija-čas od dneva 0 do dneva 14 v stabilnem stanju do 6-krat večje od tistih po prvem odmerku.

Časovno spreminjanje koncentracije omalizumaba v serumu po aplikaciji zdravila Xolair poteka približno enako ne glede na to, ali je bilo zdravilo izdelano v liofilizirani ali v tekoči obliki.

Porazdelitev

In vitro omalizumab sestavlja komplekse omejene velikosti z IgE. Precipitirajočih kompleksov in kompleksov z večjo molekulsko maso od enega milijona daltonov niso našli niti *in vitro* niti *in vivo*. Navidezni porazdelitveni prostor pri bolnikih po subkutani aplikaciji je bil 78 ± 32 ml/kg.

Izločanje

Očistek omalizumaba vključuje tako procese očistka IgG kot tudi očistek preko specifične vezave in sestavljanja kompleksov z njegovim ciljnim ligandom, IgE. Odstranjevanje IgG skozi jetra vključuje razgradnjo v retikuloendotelijskem sistemu in endotelijskih celicah. Intaktni IgG se izloča tudi v žolč. Pri bolnikih z astmo je bil razpolovni čas odstranjevanja omalizumaba iz seruma povprečno 26 dni, navidezni očistek pa je bil povprečno $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dan. Poleg tega je podvojitev telesne mase približno podvojila navidezni očistek.

Značilnosti v posameznih skupinah bolnikov

Starost, rasa/narodnost, spol, indeks telesne mase

Analizirali so populacijsko farmakokinetiko omalizumaba, da bi ovrednotili učinke demografskih značilnosti. Analize teh omejenih podatkov kažejo, da zaradi starosti (6-76 let pri bolnikih z alergijsko astmo; 18 do 75 let pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi), rase/narodnosti, spola ali indeksa telesne mase odmerjanja ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Okvare ledvic in jeter

Pri bolnikih z okvarami ledvic ali jeter niso pridobili nikakršnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Varnost omalizumaba so proučevali pri opicah cinomolgus, ker se omalizumab pri teh opicah veže na IgE s podobno afiniteto kot pri človeku. Protitelesa proti omalizumabu so odkrili pri nekaterih opicah po ponavljajoči subkutani ali intravenski aplikaciji. Vendar niso opazili nikakršne očitne toksičnosti, na primer bolezni, v katero je vpleten imunski kompleks, ali od komplementa odvisne citotoksičnosti. Pri opicah cinomolgus ni bilo znakov anafilaktičnega odziva zaradi degranulacije mastocitov.

Kronično uporabo omalizumaba v odmerkih do 250 mg/kg (kar je po preglednici priporočenega odmerjanja najmanj 14-kratnik najvišjega priporočenega kliničnega odmerka v mg/kg) so primati razen človeka (tako odrasle kot mlade živali) dobro prenašali, z izjemo zmanjšanja koncentracije trombocitov, ki je bilo odvisno od odmerka in povezano s starostjo, za katero so bile mlade živali občutljivejše. Serumska koncentracija, ki je bila potrebna za doseg 50-odstotnega zmanjšanja koncentracije trombocitov od izhodišča pri odraslih opicah cinomolgus, je bila približno 4 do 20-krat višja od predvidenih najvišjih kliničnih serumskih koncentracij. Poleg tega so pri opicah cinomolgus na mestih injiciranja opazili akutno krvavitev in vnetje.

Formalnih študij kancerogenosti z omalizumabom niso opravili.

V študijah razmnoževanja na opicah vrste javanski makak, subkutani odmerki do 75 mg/kg na teden (najmanj 8-kratnik najvišjega priporočenega kliničnega odmerka v mg/kg v 4-tedenskem obdobju) niso povzročali toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti, ko so jih aplicirali brejim opicam ves čas organogeneze, in niso povzročali neželenih učinkov na rast ploda ali novorojenčka, ko so jih aplicirali med pozno brejostjo, kotitvijo in dojenjem.

Omalizumab se pri opicah vrste javanski makak, izloča v materino mleko. Koncentracije omalizumaba v mleku so znašale 0,15 % koncentracije v materinem serumu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

argininijev klorid
histidinijev klorid monohidrat
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Zdravilo lahko shranjujete največ 48 ur pri 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (pritrjena igla 26 G, modro zapiralo brizge)

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot 0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) s pritrjeno iglo 26 G (nerjaveče jeklo), z batnim zamaškom (tipa I) in pokrovčkom igle.

Velikosti pakiranja: pakiranja, ki vsebujejo 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, in skupna pakiranja, ki vsebujejo 4 (4 x 1) napolnjene injekcijske brizge ali 10 (10 x 1) napolnjenih injekcijskih brizg.

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (pritrjena igla 27 G, moder bat)

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot 0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) s pritrjeno iglo 27 G (nerjaveče jeklo), z batnim zamaškom (tipa I) in pokrovčkom igle.

Velikosti pakiranj: pakiranja, ki vsebujejo 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, in skupna pakiranja, ki vsebujejo 3 (3 x 1) napolnjene injekcijske brizge ali 6 (6 x 1) napolnjenih injekcijskih brizg.

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot 0,5 ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku (steklo tipa I) s pritrjeno iglo 27 G (nerjaveče jeklo), z batnim zamaškom (tipa I) in pokrovčkom igle.

Velikosti pakiranj: pakiranja, ki vsebujejo 1 napolnjen injekcijski peresnik, in skupna pakiranja, ki vsebujejo 3 (3 x 1) napolnjene injekcijske peresnike ali 6 (6 x 1) napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Napolnjena injekcijska brizga

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je namenjena za posameznega bolnika. Iz hladilnika jo je treba vzeti 30 minut pred injiciranjem, da se ogreje na sobno temperaturo.

Napolnjen injekcijski peresnik

Napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo je namenjen za posameznega bolnika. Iz hladilnika ga je treba vzeti 30 minut pred injiciranjem, da se ogreje na sobno temperaturo.

Navodila za odstranjevanje

Uporabljeno injekcijsko brizgo ali injekcijski peresnik takoj zavržite v zbiralnik za ostre predmete.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/05/319/005
EU/1/05/319/006
EU/1/05/319/007
EU/1/05/319/018
EU/1/05/319/019
EU/1/05/319/020

Xolair 75 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/05/319/021

EU/1/05/319/022

EU/1/05/319/023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 22. junij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. november 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.