

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 75 mg omalizumabu*.

Po odtworzeniu jedna fiolka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (75 mg w 0,6 ml).

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały do białawego liofilizat

Rozpuszczalnik: klarowny i bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz, u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy.

Dawkowanie

Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergeny całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 150 mg).

^c lub zastosować 0,6 ml z fiołki 150 mg.

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150

≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

Początko we wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE PATRZ TABELA 2									
>100-200	PATRZ TABELA 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						

>1300-1500	300	375	525	600
------------	-----	-----	-----	-----

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczenie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabele 2 i 3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest zastosowanie innej dawki niż u dorosłych pacjentów w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), dlatego jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6, jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia, znajdujący się w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu produktu Xolair.

W badaniach klinicznych przeciwiała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwiała przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przepuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się i osadzeniu kompleksu immunologicznego w wyniku powstawania przeciwiała przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do objawów sugerujących chorobę posurowiczą należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), które są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwestmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenia objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce). U pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zarażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zarażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zarażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zarażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce), dlatego produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zarażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami między produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te zwykle stosowane leki przeciwestmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy omalizumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować omalizumabu w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień oraz świąd. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często Rzadko	Zapalenie gardła Zarażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Idiopatyczna trombocytopenia, w tym jej ciężkie przypadki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko omalizumabowi Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często Niezbyt często	Ból głowy* Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel Obrzęk krtani Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często Niezbyt często	Ból w nadbrzuszu** Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Niezbyt często	Gorączka** Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

** : U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Anafilaksja

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko. Jednak w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po jego wprowadzeniu do obrotu znaleziono w sumie 898 przypadków anafilaksji. Na podstawie szacowanej ekspozycji na lek wynoszącej 566 923 pacjento-lat leczenia częstość zgłaszanych przypadków reakcji anafilaktycznych wyniosła 0,20%.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w czasie analizy pośredniej badania obserwacyjnego obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do złożonego punktu końcowego ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii).

W końcowej analizie badania obserwacyjnego, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 7,52 (115/15 286 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 5,12 (51/9 963 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo. W wielowymiarowej analizie wariancji sprawdzającej możliwe wyjściowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, współczynnik ryzyka wyniósł 1,32 (95% przedział ufności 0,91-1,91). W oddzielnej analizie zbiorczych wyników badań klinicznych, obejmującej wszystkie randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, trwające co najmniej 8 tygodni, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 2,69 (5/1 856 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 2,38 (4/1 680 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo (stosunek częstości 1,13; 95% przedział ufności 0,24-5,71).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczelnych (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii, w tym ciężkich przypadków.

Zarażenia pasożytnicze

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi (robaczycami) badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

Toczeń rumieniowaty układowy

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą oraz z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Patogeneza SLE nie jest dobrze poznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Xolair. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20 tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrzębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (ang. complementary-determining regions) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie), w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Działanie farmakodynamiczne

Uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszyły się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (FEV₁ 40-80% wartości należnej) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce >1 000 mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów, teofiliny i antagonistów receptorów leukotrienowych (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% ($p = 0,153$). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność ($p < 0,05$) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszych wartości indywidualnych i konieczne było podanie kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (ang. Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, $p = 0,153$	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, $p = 0,002$	
Nagle wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, $p = 0,038$	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie*	60,5%	42,8%
Wartość p**	$< 0,001$	
Poprawa AQL		
% pacjentów z $\geq 0,5$ poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	

* znacząca poprawa lub całkowita kontrola

** wartość p dla całkowitego rozkładu ocen

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu

spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do aktualnie stosowanego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo, wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) i 57,6% ($p<0,001$) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutykazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, $p<0,05$).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów ($N=235$), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia początkowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznym podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych, u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamiennej mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach, różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości

występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica między leczonymi grupami odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienna. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienna ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i młodzieży z astmą, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 7-8 dniach. Farmakokinetyka omalizumabu w dawkach większych niż 0,5 mg/kg mc. jest liniowa. Po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu, pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż po podaniu pierwszej dawki leku.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Względna objętość dystrybucji u pacjentów wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Eliminacja

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmięnionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. Ponadto, u pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Wiek, rasa/grupa etniczna, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index- BMI)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Xolair przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących co najmniej 14-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc., zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelne inne niż człowiek (zarówno dorosłe, jak i młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu wstrzyknięcia leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących rakotwórczego działania omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg mc. na tydzień (stanowiące co najmniej 8-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc., w okresie 4 tygodni) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogenicznie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 0,15% stężenia leku w surowicy krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 20

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niegodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po odtworzeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego produktu leczniczego przez 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 4 godziny w temperaturze 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po odtworzeniu. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zwykle przekraczać 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub 2 godzin w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z kauczuku butylowego i szarym kapslem.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: Ampułka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 2 ml wody do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jedną ampułkę z wodą do wstrzykiwań.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczenie liofilizowanego produktu leczniczego trwa 15-20 minut, jednak w niektórych przypadkach może potrwać dłużej. Całkowicie odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrażowawo-żółtego z kilkoma małymi pęcherzykami lub pianą przy brzegach fiolki. Ze względu na lepkość odtworzonego produktu leczniczego, należy dołożyć starań, by pobrać z fiolki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 0,6 ml.

Aby przygotować produkt leczniczy Xolair 75 mg do podania podskórnego, należy postępować zgodnie z podaną instrukcją:

1. Do strzykawki wyposażonej w igłę nr 18 o dużej średnicy pobrać z ampułki 0,9 ml wody do wstrzykiwań.

2. Wprowadzić igłę do fiolki umieszczonej pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie, przestrzegając zasad aseptyki, wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizowany proszek, kierując wodę do wstrzykiwań bezpośrednio na proszek.
3. Trzymając fiolkę w pozycji pionowej, energicznie obracać fiolką (nie wstrząsać) przez około 1 minutę tak, by równomiernie zmoczyć proszek.
4. Aby ułatwić rozpuszczenie proszku, po zakończeniu czynności opisanych w punkcie 3, delikatnie obracać fiolką przez 5-10 sekund w odstępach około 5-minutowych, aby wszelkie cząstki stałe rozpuściły się.

Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach całkowite rozpuszczenie proszku może potrwać dłużej niż 20 minut. W takim przypadku należy powtarzać czynności opisane w punkcie 4, aż do chwili, gdy w roztworze nie będzie widać żadnych cząstek przypominających wyglądem żel.

Po całkowitym rozpuszczeniu produktu leczniczego w roztworze nie powinny znajdować się żadne widoczne cząstki przypominające wyglądem żel. Często występują natomiast małe pęcherzyki powietrza lub bąbelki piany przy brzegach fiolki. Odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowo-żółtego. Nie stosować, jeśli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

5. Odwrócić fiolkę do góry dnem na co najmniej 15 sekund, tak by roztwór spłynął w kierunku korka. Wziąć nową strzykawkę o pojemności 3 ml, wyposażoną w igłę nr 18 o dużej średnicy i wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak by pobrać cały roztwór z odwróconej fiolki.
6. Zmienić igłę nr 18 na igłę nr 25 przeznaczoną do wstrzyknięć podskórnych.
7. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak by uzyskać żadaną dawkę 0,6 ml. W strzykawce może pozostać cienka warstwa pęcherzyków na powierzchni roztworu. Ze względu na nieznaczną lepkość roztworu, czas wstrzyknięcia podskórnego może wynieść 5-10 sekund.

W każdej fiolce znajduje się dawka 0,6 ml (75 mg) produktu leczniczego Xolair.

8. Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego lub w udo.

Xolair 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolce do jednorazowego użytku.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg omalizumabu*.

Po odtworzeniu jedna fiolka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (150 mg w 1,2 ml).

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały do białawego liofilizat

Rozpuszczalnik: klarowny i bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma alergiczna

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany we wspomagającym leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe H₁.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Astma alergiczna

Dawkowanie

Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczność reaktywności *in vitro* (RAST) na alergeny całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 150 mg).

^c lub zastosować 0,6 ml z fiołki 150 mg.

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

Początko we wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900	PODAWANIE CO 2 TYGODNIE PATRZ TABELA 3									
>900-1000	PODAWANIE CO 2 TYGODNIE PATRZ TABELA 3									
>1000-1100	PODAWANIE CO 2 TYGODNIE PATRZ TABELA 3									

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

Początko we wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE PATRZ TABELA									
>100-200	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE PATRZ TABELA									
>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			
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne		
>1200-1300	300	375	450	525				
>1300-1500	300	375	525	600				

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczenie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabele 2 i 3).

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Zaleca się, aby lekarz przepisujący lek dokonał okresowej oceny konieczności kontynuowania leczenia.

Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące długotrwałego stosowania (dłużej niż 6 miesięcy) w tym wskazaniu jest ograniczone.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest zastosowanie innej dawki niż u dorosłych pacjentów w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę omalizumabu. Na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), dlatego jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego

dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat w astmie alergicznej. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 12 lat w przewlekłej pokrzywce spontanicznej.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6, jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia, znajdujący się w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia

produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu produktu Xolair.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się i osadzaniu kompleksu immunologicznego w wyniku powstawania przeciwciał przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do objawów sugerujących chorobę posurowiczą należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), które są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenia objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce). U pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo z udziałem pacjentów z alergią wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zarażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zarażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zarażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zarażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce), dlatego produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zarażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami między produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi, zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Astma alergiczna

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te zwykle stosowane leki przeciwastrmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej produkt leczniczy Xolair był stosowany w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi (blokującymi receptory H₁, blokującymi receptory H₂) oraz antagonistami receptora leukotrienowego (LTRAs). Nie ma dowodów potwierdzających, by na bezpieczeństwo stosowania omalizumabu wpływały stosowane równocześnie produkty lecznicze w odniesieniu do jego znanego profilu bezpieczeństwa stosowania w astmie alergicznej. Ponadto, analiza danych farmakokinetycznych populacji wykazała, że leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₂ oraz antagoniści receptora leukotrienowego nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę omalizumabu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej uczestniczyli pacjenci w wieku od 12 do 17 lat przyjmujący produkt leczniczy Xolair w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi (blokującymi receptory H₁, blokującymi receptory H₂) oraz antagonistami receptora leukotrienowego. Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy omalizumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować omalizumabu w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Astma alergiczna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień oraz świąd. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane w astmie alergicznej

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie gardła
Rzadko	Zarażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznaną	Idiopatyczna trombocytopenia, w tym jej ciężkie przypadki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko omalizumabowi
Nieznaną	Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy*
Niezbyt często	Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel
Rzadko	Obrzęk krtani
Nieznana	Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból w nadbrzuszu**
Niezbyt często	Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
Nieznana	Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka**
Często	Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd
Niezbyt często	Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

** : U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania oraz tolerancję omalizumabu oceniano dla dawek wynoszących 75 mg, 150 mg oraz 300 mg podawanych co 4 tygodnie u 975 pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, spośród których 242 otrzymywało placebo. Omalizumab podawano ogółem 733 pacjentom przez okres do 12 tygodni i 490 pacjentom przez okres do 24 tygodni. Z tej grupy dawkę wynoszącą 300 mg podawano 412 pacjentom przez okres do 12 tygodni i 333 pacjentom przez okres do 24 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W oddzielnej tabeli (Tabela 5) przedstawiono działania niepożądane we wskazaniu przewlekła pokrzywka spontaniczna, wynikające z różnic w dawkowaniu i leczonej populacji (z istotnymi różnicami w odniesieniu do czynników ryzyka, chorób współistniejących, jednocześnie stosowanych leków i wieku pacjentów [np. w badaniach z astmą uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 12 lat]).

W tabeli 5 przedstawiono działania niepożądane (działania występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w dowolnej grupie terapeutycznej oraz o $\geq 2\%$ częściej w dowolnej grupie terapeutycznej otrzymującej omalizumab w porównaniu z placebo, po ocenie medycznej) zgłoszone dla dawki 300 mg w trzech zbiorczych badaniach fazy III. Przedstawione działania niepożądane podzielono na dwie grupy: działania występujące w 12-tygodniowym i 24-tygodniowym okresie leczenia.

Działania niepożądane przedstawiono z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością, przy czym najczęściej występujące działania wymieniono w pierwszej kolejności. Odpowiednią kategorię częstości dla każdego działania niepożądanego określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5. Działania niepożądane pochodzące ze zbiorczej bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania w przewlekłej pokrzywce spontanicznej (od 1. dnia do 24. tygodnia) dla omalizumabu w dawce 300 mg

Tydzień 12.	Zbiorcze dane z badań 1, 2 i 3 dotyczących omalizumabu		Kategoria częstości
	Placebo, N=242	300 mg, N=412	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie zatok	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Często
Tydzień 24.	Zbiorcze dane z badań 1 i 3 dotyczących omalizumabu		Kategoria częstości
	Placebo, N=163	300 mg, N=333	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Często

* Mimo braku 2% różnicy względem placebo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia uwzględniono w wykazie, ponieważ wszystkie one zostały uznane za związane przyczynowo z badanym leczeniem.

Opis wybranych działań niepożądanych związanych ze wskazaniami obejmującymi astmę alergiczną i przewlekłą pokrzywkę spontaniczną

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej nie zaobserwowano istotnych danych, które wymagałyby wprowadzenia modyfikacji poniższych punktów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Anafilaksja

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko. Jednak w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po jego wprowadzeniu do obrotu znaleziono w sumie 898 przypadków anafilaksji. Na podstawie szacowanej ekspozycji na lek wynoszącej 566 923 pacjento-lat leczenia częstość zgłaszanych przypadków reakcji anafilaktycznych wyniosła 0,20%.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w czasie analizy pośredniej badania obserwacyjnego obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do złożonego punktu końcowego ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii).

W końcowej analizie badania obserwacyjnego, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 7,52 (115/15 286 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 5,12 (51/9 963 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo. W wielowymiarowej analizie wariacji sprawdzającej możliwe wyjściowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, współczynnik

ryzyka wyniósł 1,32 (95% przedział ufności 0,91-1,91). W oddzielnej analizie zbiorczych wyników badań klinicznych, obejmującej wszystkie randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, trwające co najmniej 8 tygodni, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 2,69 (5/1 856 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 2,38 (4/1 680 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo (stosunek częstości 1,13; 95% przedział ufności 0,24-5,71).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczelnych (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii, w tym ciężkich przypadków.

Zarażenia pasożytnicze

U pacjentów z alergią z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi (robaczycami) badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

Toczeń rumieniowaty układowy

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą oraz z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Patogeneza SLE nie jest dobrze poznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Xolair. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20 tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (ang. complementary-determining regions) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Astma alergiczna

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie) na bazofilach i komórkach tucznych, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Działanie farmakodynamiczne

Uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z astmą alergiczną, stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszyły się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zmniejsza stężenie wolnej IgE. W konsekwencji następuje zmniejszenie liczby (down-regulate) receptorów IgE (FcεRI) na komórkach. Nie do końca wiadomo, w jaki sposób powoduje to zmniejszenie objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną maksymalne zmniejszenie stężenia wolnej IgE zaobserwowano 3 dni po pierwszej dawce podskórnej. Po wielokrotnym podaniu raz na 4 tygodnie stężenie wolnej IgE w surowicy przed podaniem dawki leku pozostało stabilne w okresie od 12 do 24 tygodni leczenia. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Xolair stężenie wolnej IgE wzrosło do wartości przed leczeniem w ciągu 16-tygodniowego okresu dalszej obserwacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w astmie alergiczej

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (FEV₁ 40-80% wartości należnej) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy

wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce >1 000 mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów, teofiliny i antagonistów receptorów leukotrienowych (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% ($p = 0,153$). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność ($p < 0,05$) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszych wartości indywidualnych i konieczne było podanie kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (ang. Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 6 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 6. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, p = 0,153	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, p = 0,002	
Nagłe wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, p = 0,038	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie*	60,5%	42,8%
Wartość p**	<0,001	
Poprawa AQL		
% pacjentów z $\geq 0,5$ poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	
* znacząca poprawa lub całkowita kontrola		
** wartość p dla całkowitego rozkładu ocen		

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do aktualnie stosowanego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo, wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) i 57,6% ($p<0,001$) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutykazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, $p<0,05$).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów (N=235), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia początkowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznej podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych, u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamienne mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach, różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica między leczonymi grupami odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienna. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienna ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w przewlekłej pokrzywki spontanicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w dwóch, randomizowanych badaniach III fazy, kontrolowanych placebo (badanie 1 i 2) u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, u których objawy choroby utrzymywały się pomimo leczenia lekami przeciwhistaminowymi blokującymi receptory H_1 w zatwierdzonych dawkach. W trzecim badaniu (badanie 3) oceniano głównie bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, u których objawy choroby utrzymywały się pomimo leczenia lekami przeciwhistaminowymi blokującymi receptory H_1 w dawkach stanowiących maksymalnie czterokrotność dopuszczalnej dawki oraz lekami przeciwhistaminowymi blokującymi receptory H_2 i (lub) lekami z grupy LTRA. Do tych trzech badań włączono 975 pacjentów w wieku od 12 do 75 lat (średni wiek pacjentów 42,3 lat; 39 pacjentów było w wieku 12 do 17 lat, 54 pacjentów w wieku ≥ 65 lat; 259 mężczyzn i 716 kobiet). Protokół badania wymagał, by u wszystkich pacjentów występowała niewystarczająca kontrola objawów choroby w tygodniowej punktowej ocenie aktywności pokrzywki (UAS7, zakres 0-42) wynoszącej ≥ 16 , oraz w tygodniowej ocenie nasilenia świądu (która jest częścią składową UAS7; zakres 0-21) wynoszącej ≥ 8 w okresie 7 dni poprzedzających kwalifikacje do badania, pomimo stosowania leku przeciwhistaminowego przez co najmniej 2 tygodnie wcześniej.

W badaniach 1 i 2 pacjenci uzyskali średni wynik tygodniowej oceny nasilenia świądu wynoszący od 13,7 do 14,5 na początku badania oraz średni wynik UAS7 wynoszący odpowiednio 29,5 i 31,7. Pacjenci uczestniczący w badaniu 3 dotyczącym bezpieczeństwa stosowania uzyskali średni wynik tygodniowej oceny nasilenia świądu wynoszący 13,8 oraz średni wynik UAS7 wynoszący 31,2 na początku badania. We wszystkich trzech badaniach pacjenci zgłaszali przyjmowanie przed włączeniem do badania średnio 4 do 6 leków (w tym leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1) z powodu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Xolair w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg bądź placebo we wstrzyknięciu podskórnym podawanym co 4 tygodnie przez 24 i 12 tygodni odpowiednio w badaniu 1 i 2 oraz produkt leczniczy Xolair w dawce 300 mg lub placebo we wstrzyknięciu podskórnym podawanym co 4 tygodnie przez 24 tygodnie w badaniu 3. Wszystkie badania miały 16-tygodniowy okres przedłużonej obserwacji bez stosowania żadnego leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w ocenie tygodniowego nasilenia świądu w okresie od początku badania do tygodnia 12. Omalizumab podawany w dawce 300 mg zmniejszył tygodniowe nasilenie świądu o 8,55 do 9,77 ($p < 0,0001$) w porównaniu ze zmniejszeniem o 3,63 do 5,14 w grupie placebo (patrz Tabela 7). Statystycznie znamienne wyniki były również obserwowane w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, wyrażającą się w wartościach $UAS7 \leq 6$ (w tygodniu 12.): były one wyższe w grupach leczonych dawką 300 mg i wynosiły 52% do 66% ($p < 0,0001$) w porównaniu z 11 do 19% w grupach placebo, a pełną odpowiedź na leczenie ($UAS7=0$) uzyskano u 34 do 44% ($p < 0,0001$) pacjentów leczonych dawką 300 mg w porównaniu z 5 do 9% pacjentów z grup placebo. Pacjenci z grup leczonych dawką 300 mg uzyskali największy średni odsetek dni bez obrzęku naczynioruchowego od tygodnia 4. do tygodnia 12., (91,0-96,1%; $p < 0,001$) w porównaniu z placebo (88,1-89,2%). Średnia zmiana od stanu początkowego do tygodnia 12. całkowitego wskaźnika DLQI w grupach leczonych dawką 300 mg była większa ($p < 0,001$) niż w grupach placebo, wykazując poprawę w zakresie od 9,7-10,3 punktów w porównaniu z 5,1-6,1 punktami w odpowiednich grupach placebo.

Tabela 7. Zmiana tygodniowego wskaźnika nasilenia świądu od wartości początkowej do 12. tygodnia, badania 1, 2 i 3 (populacja mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Badanie 1		
N	80	81
Średnia (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Różnica w średniej LS vs. placebo ¹	-	-5,80
95% CI dla różnicy	-	-7,49, -4,10
Wartość P vs. placebo ²	-	<0,0001
Badanie 2		
N	79	79
Średnia (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Różnica w średniej LS vs. placebo ¹	-	-4,81
95% CI dla różnicy	-	-6,49, -3,13
Wartość P vs. placebo ²	-	<0,0001
Badanie 3		
N	83	252
Średnia (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Różnica w średniej LS vs. placebo ¹	-	-4,52
95% CI dla różnicy	-	-5,97, -3,08
Wartość P vs. placebo ²	-	<0,0001

*Zmodyfikowana populacja z zamiarem leczenia (ang. modified intent-to-treat, mITT): obejmuje wszystkich pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do badania i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego.

W celu przypisania brakujących danych zastosowano metodę obserwacji początkowej przeniesionej dalej (ang. Baseline Observation Carried Forward, BOCF).

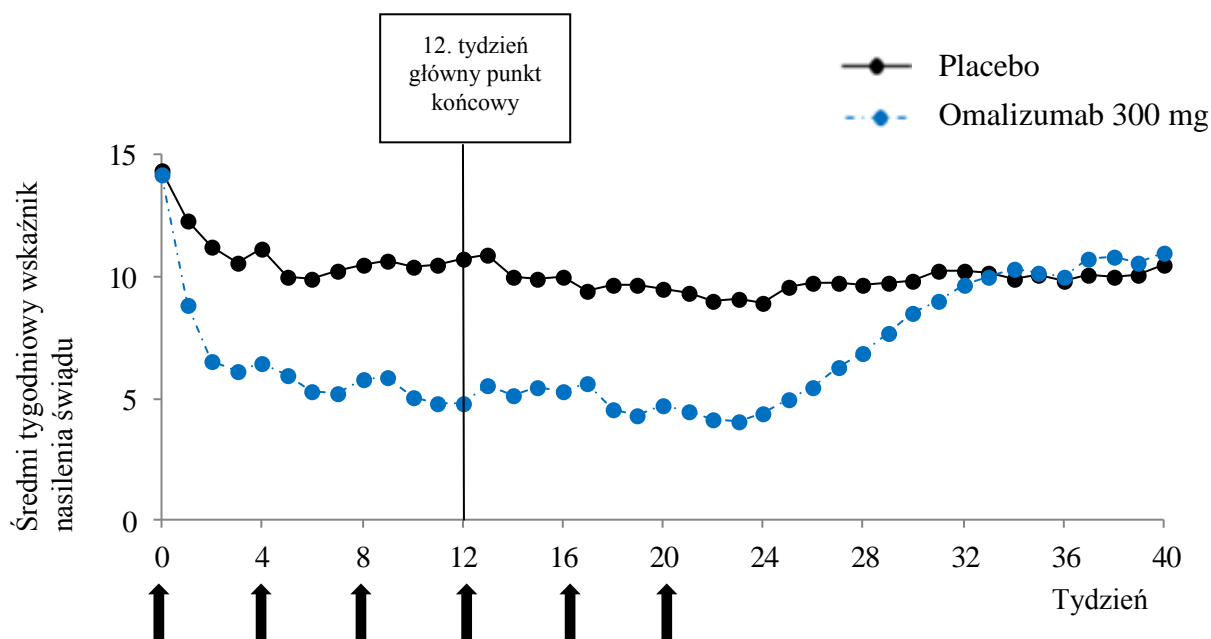
¹ Średnią LS oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA. Warstwy do stratyfikacji obejmowały początkowy tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu (<13 albo ≥13) oraz masę ciała na początku badania (<80 kg albo ≥80 kg).

² Wartość p uzyskano z t-testu ANCOVA.

Na rysunku 1 przedstawiono średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu w czasie w badaniu 1. Średnie tygodniowe wskaźniki nasilenia świądu zmniejszyły się znamienne, przy czym maksymalny efekt leczenia zaobserwowano około 12. tygodnia i był on utrzymany w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia. Wyniki były podobne w badaniu 3.

We wszystkich tych trzech badaniach średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu stopniowo zwiększał się w ciągu 16-tygodniowego okresu dalszej obserwacji bez leczenia, co było zgodne z ponownym wystąpieniem objawów. Średnie wartości po zakończeniu okresu dalszej obserwacji były podobne jak w grupie placebo, ale niższe niż odpowiednie średnie wartości początkowe.

Rysunek 1 Średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu w czasie, badanie 1 (populacja mITT)



BOCF (ang. Podanie omalizumabu lub placebo owa obserwacja przeniesiona dalej; mITT (ang. modified intention-to-treat population) = zmodyfikowana populacja z zamiarem leczenia

Skuteczność po 24 tygodniach leczenia

Wyniki skuteczności obserwowane po 24 tygodniach leczenia były porównywalne z obserwowanymi w 12. tygodniu:

Dla dawki 300 mg w badaniach 1 i 3, średnie zmniejszenie od wartości początkowej tygodniowego wskaźnika nasilenia świądu wynosiło 9,8 i 8,6, odsetek pacjentów z $UAS7 \leq 6$ wynosił 61,7% i 55,6%, a odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź ($UAS7=0$), wynosił odpowiednio 48,1% i 42,5% (wszystkie $p < 0,0001$, w porównaniu z placebo).

Doświadczenie kliniczne dotyczące ponownego leczenia omalizumabem jest ograniczone.

Dane z badań klinicznych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) dotyczą łącznie 39 pacjentów, spośród których 11 pacjentów otrzymało dawkę 300 mg. Dostępne są wyniki dotyczące stosowania dawki 300 mg u 9 pacjentów w 12. tygodniu oraz 6 pacjentów w 24. tygodniu i wskazują one na podobną reakcję na leczenie omalizumabem jak w populacji pacjentów dorosłych. Średnia zmiana w tygodniowej ocenie nasilenia świądu względem stanu początkowego, wykazała zmniejszenie o 8,25 w 12. tygodniu i o 8,95 w 24. tygodniu. Odsetek odpowiedzi wyniósł 33% w 12. tygodniu i 67% w 24. tygodniu dla $UAS7=0$ oraz 56% w 12. tygodniu i 67% w 24. tygodniu dla $UAS7 \leq 6$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną, a także u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Ogólne parametry farmakokinetyczne omalizumabu są podobne w tych populacjach.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i młodzieży z astmą lub przewlekłą pokrzywką spontaniczną, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 6-8 dniach. U pacjentów z astmą, po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu, pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż po podaniu pierwszej dawki leku.

Farmakokinetyka omalizumabu jest liniowa dla dawek większych niż 0,5 mg/kg mc. Po podaniu dawek wynoszących 75 mg, 150 mg lub 300 mg co 4 tygodnie pacjentom z przewlekłą pokrzywką spontaniczną najmniejsze stężenia omalizumabu w surowicy zwiększały się proporcjonalnie do dawki.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Na podstawie farmakokinetyki populacyjnej dystrybucja omalizumabu była podobna u pacjentów z astmą alergiczną i pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Względna objętość dystrybucji u pacjentów z astmą wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Eliminacja

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. U pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy. U pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, na podstawie symulacji farmakokinetyki populacyjnej, okres półtrwania omalizumabu w fazie eliminacji z surowicy w stanie stacjonarnym wynosił średnio 24 dni, a pozorny klirens w stanie stacjonarnym u pacjenta o masie ciała 80 kg wynosił 3,0 ml/kg mc./dobę.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Pacjenci z astmą

Analizę farmakokinetyki populacyjnej omalizumabu przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z astmą ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną

Wpływ parametrów demograficznych i innych czynników na ekspozycję na omalizumab oceniano na podstawie farmakokinetyki populacyjnej. Ponadto oceniano współzależności analizując związek między stężeniem omalizumabu a odpowiedzią kliniczną. Te analizy sugerują, że nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną ze względu na wiek (12-75 lat), rasę/pochodzenie etniczne, płeć, masę ciała, wskaźnik masy ciała, początkowe stężenie IgE, autoprzeciwciała anti-FcεRI lub jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H₂ lub antagonistów receptora leukotrienowego.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z astmą lub przewlekłą pokrzywką spontaniczną i z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu

leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących co najmniej 14-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc., zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelne inne niż człowiek (zarówno dorosłe, jak i młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu wstrzyknięcia leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących rakotwórczego działania omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg mc. na tydzień (stanowiące co najmniej 8-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc. w okresie 4 tygodni) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogenicznie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 0,15% stężenia leku w surowicy krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 20

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po odtworzeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego produktu leczniczego przez 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 4 godziny w temperaturze 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po odtworzeniu. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zwykle przekraczać 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub 2 godzin w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z kauczuku butylowego i niebieskim kapslem.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: Ampułka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 2 ml wody do wstrzykiwań.

Opakowania zawierające 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułkę z wodą do wstrzykiwań, oraz opakowania zbiorcze zawierające 4 (4 opakowania zawierające 1+1) lub 10 (10 opakowań zawierających 1+1) fiolek z proszkiem i ampułek z wodą do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczenie liofilizowanego produktu leczniczego trwa 15-20 minut, jednak w niektórych przypadkach może potrwać dłużej. Całkowicie odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowo-żółtego z kilkoma małymi pęcherzykami lub pianą przy brzegach fiołki. Ze względu na lepkość odtworzonego produktu leczniczego, należy dolożyć starań, by pobrać z fiołki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 1,2 ml.

Aby przygotować produkt leczniczy Xolair 150 mg do podania podskórnego, należy postępować zgodnie z podaną instrukcją:

1. Do strzykawki wyposażonej w igłę nr 18 o dużej średnicy pobrać z ampułki 1,4 ml wody do wstrzykiwań.
2. Wprowadzić igłę do fiołki umieszczonej pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie, przestrzegając zasad aseptyki, wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiołki zawierającej liofilizowany proszek, kierując wodę do wstrzykiwań bezpośrednio na proszek.
3. Trzymając fiolkę w pozycji pionowej, energicznie obracać fiolką (nie wstrząsać) przez około 1 minutę tak, by równomiernie zmoczyć proszek.
4. Aby ułatwić rozpuszczenie proszku, po zakończeniu czynności opisanych w punkcie 3, delikatnie obracać fiolką przez 5-10 sekund w odstępach około 5-minutowych, aby wszelkie cząstki stałe rozpuściły się.

Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach całkowite rozpuszczenie proszku może potrwać dłużej niż 20 minut. W takim przypadku należy powtarzać czynności opisane w punkcie 4, aż do chwili, gdy w roztworze nie będzie widać żadnych cząstek przypominających wyglądem żel.

Po całkowitym rozpuszczeniu produktu leczniczego w roztworze nie powinny znajdować się żadne widoczne cząstki przypominające wyglądem żel. Często występują natomiast małe pęcherzyki powietrza lub bąbelki piany przy brzegach fiolki. Odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowawo-żółtego. Nie stosować, jeśli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

5. Odwrócić fiolkę do góry dnem na co najmniej 15 sekund, tak by roztwór spłynął w kierunku korka. Wziąć nową strzykawkę o pojemności 3 ml, wyposażoną w igłę nr 18 o dużej średnicy i wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak by pobrać cały roztwór z odwróconej fiolki.
6. Zmienić igłę nr 18 na igłę nr 25 przeznaczoną do wstrzyknięć podskórnych.
7. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak by uzyskać żądaną dawkę 1,2 ml. W strzykawce może pozostać cienka warstwa pęcherzyków na powierzchni roztworu. Ze względu na nieznaczną lepkość roztworu, czas wstrzyknięcia podskórnego może wynieść 5-10 sekund.

W każdej fiolce znajduje się 1,2 ml (150 mg) produktu leczniczego Xolair. W celu uzyskania dawki 75 mg do strzykawki pobrać 0,6 ml a pozostałość roztworu wyrzucić.

8. Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego lub w udo.

Xolair 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolce do jednorazowego użytku.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/002
EU/1/05/319/003
EU/1/05/319/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka z 0,5 ml roztworu zawiera 75 mg omalizumabu*.

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowawo-żółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc (FEV₁ <80%) jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy.

Dawkowanie

Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergenów całorocznych przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę strzykawk, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba strzykawk		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				

>500-600	300	300	450	600	600	
>600-700	300		450	600		
>700-800						
>800-900						
>900-1000						
>1000-1100						

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

Początko we wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE PATRZ TABELA 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>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					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych

okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczenie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabele 2 i 3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest zastosowanie innej dawki niż u dorosłych pacjentów w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), dlatego jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego: Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny (patrz punkt 6.6 jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia znajdujący się w ulotce dla pacjenta).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu produktu Xolair.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się i osadzaniu kompleksu immunologicznego w wyniku powstawania przeciwciał przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do objawów sugerujących chorobę posurowiczą należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), które są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenia objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce). U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zarażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zarażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zarażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zarażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

Osoby wrażliwe na lateks

Zdejmowalna osłonka igły stanowiąca część tej ampułkostrzykawki zawiera pochodną naturalnej gumy lateksowej. Dotychczas nie stwierdzono obecności naturalnej gumy lateksowej w zdejmowalnej osłonce igły. Nie oceniano jednak stosowania produktu leczniczego Xolair w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce u osób wrażliwych na lateks i dlatego nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego ryzyka reakcji nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce), dlatego produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zarażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami między produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te zwykle stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz

punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy omalizumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować omalizumabu w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień oraz świąd. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie gardła
Rzadko	Zarażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznaną	Idiopatyczna trombocytopenia, w tym jej ciężkie przypadki

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko omalizumabowi Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często Niezbyst często	Ból głowy* Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyst często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyst często Rzadko Nieznana	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel Obrzęk krtani Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często Niezbyst często	Ból w nadbrzuszu** Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyst często Rzadko Nieznana	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Niezbyst często	Gorączka** Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

** : U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Anafilaksja

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko. Jednak w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po jego wprowadzeniu do obrotu znaleziono w sumie 898 przypadków anafilaksji. Na podstawie szacowanej ekspozycji na lek wynoszącej 566 923 pacjento-lat leczenia częstość zgłaszanych przypadków reakcji anafilaktycznych wyniosła 0,20%.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w czasie analizy pośredniej badania obserwacyjnego obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do złożonego punktu końcowego ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii).

W końcowej analizie badania obserwacyjnego, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 7,52 (115/15 286 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 5,12 (51/9 963 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo. W wielowymiarowej analizie wariancji sprawdzającej możliwe wyjściowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, współczynnik

ryzyka wyniósł 1,32 (95% przedział ufności 0,91-1,91). W oddzielnej analizie zbiorczych wyników badań klinicznych, obejmującej wszystkie randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, trwające co najmniej 8 tygodni, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 2,69 (5/1 856 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 2,38 (4/1 680 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo (stosunek częstości 1,13; 95% przedział ufności 0,24-5,71).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczelnych (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii, w tym ciężkich przypadków.

Zarażenia pasożytnicze

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi (robaczycami) badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

Toczeń rumieniowaty układowy

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą oraz z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Patogeneza SLE nie jest dobrze poznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Xolair. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20 tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrzębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (ang. complementary-determining regions) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie), w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Działanie farmakodynamiczne

Uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszyły się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (FEV₁ 40-80% wartości należnej) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce >1 000 mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β₂-adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów, teofiliny i antagonistów receptorów leukotrienowych (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% (p = 0,153). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność (p<0,05) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszych wartości indywidualnych i konieczne

było podanie kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (ang. Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, $p = 0,153$	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, $p = 0,002$	
Nagłe wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, $p = 0,038$	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie*	60,5%	42,8%
Wartość p^{**}	<0,001	
Poprawa AQL		
% pacjentów z $\geq 0,5$ poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	

* znacząca poprawa lub całkowita kontrola

** wartość p dla całkowitego rozkładu ocen

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do aktualnie stosowanego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo, wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z

ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) i 57,6% ($p<0,001$) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutykazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, $p<0,05$).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów ($N=235$), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (≥ 500 $\mu\text{g/dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia początkowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznej podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych, u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamiennej mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach, różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica między leczonymi grupami odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu

częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienne. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienne ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i młodzieży z astmą, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 7-8 dniach. Farmakokinetyka omalizumabu w dawkach większych niż 0,5 mg/kg mc. jest liniowa. Po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu, pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż po podaniu pierwszej dawki leku.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Względna objętość dystrybucji u pacjentów wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Eliminacja

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. Ponadto, u pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Wiek, rasa/grupa etniczna, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index- BMI)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Xolair przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących co najmniej 14-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc., zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelnie inne niż człowiek (zarówno dorosłe jak i młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu wstrzyknięcia leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących rakotwórczego działania omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg mc. na tydzień (stanowiące co najmniej 8-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc., w okresie 4 tygodni) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogenicznie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 0,15% stężenia leku w surowicy krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-argininy chlorowodorek
L-histydyny chlorowodorek
L-histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

15 miesięcy.

Okres ważności uwzględnia potencjalne skoki temperatury. Łączny czas przechowywania produktu w temperaturze 25°C wynosi 4 godziny. W razie potrzeby, produkt można odłożyć z powrotem do

lodówki w celu późniejszego zastosowania, jednak czynność ta nie może być wykonana więcej niż jeden raz.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w cylindrze ampułkostrzykawką (szkło typu I) z igłą (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 4 (4 opakowania po 1) lub 10 (10 opakowań po 1) ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed zakończeniem iniekcji nie należy dotykać zacisków aktywujących, aby nie doszło do przedwczesnego nakrycia igły osłoną.

Użycie strzykawką

1. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry, należy ostrożnie zdjąć ze strzykawką osłonkę igły i wyrzucić ją. Nie należy dotykać odsłoniętej igły. Następnie delikatnie opukać strzykawkę palcem aż pęcherzyki powietrza przemieszczą się do jej górnej części. Powoli naciskać tłok wypychając pęcherzyki powietrza ze strzykawką, uważając, by nie doszło do niezamierzonego wydostania się roztworu.
2. Delikatnie chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i wprowadzić igłę.
3. Trzymając palcami za kołnierz strzykawką powoli opuszczać tłok do samego końca. Jeśli jakakolwiek ilość roztworu wycieka z miejsca wstrzyknięcia, należy głębiej wprowadzić igłę.
4. Utrzymując tłok całkowicie wciśnięty ostrożnie wysunąć igłę z miejsca wstrzyknięcia po linii prostej.
5. Powoli zwolnić tłok i poczekać aż osłona igły automatycznie zakryje igłę.

Wskazówki dotyczące usuwania leku

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne niebezpieczne.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/005

EU/1/05/319/006

EU/1/05/319/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka z 1 ml roztworu zawiera 150 mg omalizumabu*.

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowawo-żółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma alergiczna

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych, oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$) jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany we wspomagającym leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe H₁.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Astma alergiczna

Dawkowanie

Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergenów całorocznych przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę strzykawek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba strzykawek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150

≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

Początko we wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE PATRZ TABELA 2									
>100-200	PATRZ TABELA 2									
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500						375	375	525		600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						

>1300-1500	300	375	525	600
------------	-----	-----	-----	-----

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabele 2 i 3).

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Zaleca się, aby lekarz przepisujący lek dokonał okresowej oceny konieczności kontynuowania leczenia.

Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące długotrwałego stosowania (dłużej niż 6 miesięcy) w tym wskazaniu jest ograniczone.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest zastosowanie innej dawki niż u dorosłych pacjentów w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetkę omalizumabu. Na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), dlatego jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat w astmie alergicznej. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 12 lat w przewlekłej pokrzywce spontanicznej.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego: Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny (patrz punkt 6.6 jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia znajdujący się w ulotce dla pacjenta).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu produktu Xolair.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się i osadzeniu kompleksu immunologicznego w wyniku powstawania przeciwciał przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do objawów sugerujących chorobę posurowiczą należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), które są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenia objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce). U pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo z udziałem pacjentów z alergią wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zarażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zarażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zarażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zarażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

Osoby wrażliwe na lateks

Zdemowalna osłonka igły stanowiąca część tej ampulkostrzykawki zawiera pochodną naturalnej gumy lateksowej. Dotychczas nie stwierdzono obecności naturalnej gumy lateksowej w zdejmowalnej osłonce igły. Nie oceniano jednak stosowania produktu leczniczego Xolair w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce u osób wrażliwych na lateks i dlatego nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego ryzyka reakcji nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce), dlatego produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zarażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami między produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi, zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Astma alergiczna

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te zwykle stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej produkt leczniczy Xolair był stosowany w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi (blokującymi receptory H₁, blokującymi receptory H₂) oraz antagonistami receptora leukotrienowego (LTRAs). Nie ma dowodów potwierdzających, by na bezpieczeństwo stosowania omalizumabu wpływały stosowane równocześnie produkty lecznicze w odniesieniu do jego znanego profilu bezpieczeństwa stosowania w astmie alergicznej. Ponadto, analiza danych farmakokinetycznych populacji wykazała, że leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₂ oraz antagoniści receptora leukotrienowego nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę omalizumabu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej uczestniczyli pacjenci w wieku od 12 do 17 lat przyjmujący produkt leczniczy Xolair w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi (blokującymi receptory H₁, blokującymi receptory H₂) oraz antagonistami receptora leukotrienowego. Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy omalizumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować omalizumabu w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Astma alergiczna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień oraz świąd. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane w astmie alergicznej

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie gardła
Rzadko	Zarażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Idiopatyczna trombocytopenia, w tym jej ciężkie przypadki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko omalizumabowi
Nieznana	Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy*
Niezbyt często	Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel Obrzęk krtani Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często Niezbyt często	Ból w nadbrzuszu** Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Niezbyt często	Gorączka** Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

** : U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania oraz tolerancję omalizumabu oceniano dla dawek wynoszących 75 mg, 150 mg oraz 300 mg podawanych co 4 tygodnie u 975 pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, spośród których 242 otrzymywało placebo. Omalizumab podawano ogółem 733 pacjentom przez okres do 12 tygodni i 490 pacjentom przez okres do 24 tygodni. Z tej grupy dawkę wynoszącą 300 mg podawano 412 pacjentom przez okres do 12 tygodni i 333 pacjentom przez okres do 24 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W oddzielnej tabeli (Tabela 5) przedstawiono działania niepożądane we wskazaniu przewlekła pokrzywka spontaniczna, wynikające z różnic w dawkowaniu i leczonej populacji (z istotnymi różnicami w odniesieniu do czynników ryzyka, chorób współistniejących, jednocześnie stosowanych leków i wieku pacjentów [np. w badaniach z astmą uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 12 lat]).

W tabeli 5 przedstawiono działania niepożądane (działania występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w dowolnej grupie terapeutycznej oraz o $\geq 2\%$ częściej w dowolnej grupie terapeutycznej otrzymującej omalizumab w porównaniu z placebo, po ocenie medycznej) zgłoszone dla dawki 300 mg w trzech zbiorczych badaniach fazy III. Przedstawione działania niepożądane podzielono na dwie grupy: działania występujące w 12-tygodniowym i 24-tygodniowym okresie leczenia.

Działania niepożądane przedstawiono z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością, przy czym najczęściej występujące działania wymieniono w pierwszej kolejności. Odpowiednią kategorię częstości dla każdego działania niepożądanego określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5. Działania niepożądane pochodzące ze zbiorczej bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania w przewlekłej pokrzywce spontanicznej (od 1. dnia do 24. tygodnia) dla omalizumabu w dawce 300 mg

Tydzień 12.	Zbiorcze dane z badań 1, 2 i 3 dotyczących omalizumabu		Kategoria częstości
	Placebo, N=242	300 mg, N=412	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie zatok	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Często

Tydzień 24.	Zbiorcze dane z badań 1 i 3 dotyczących omalizumabu		Kategoria częstości
	Placebo, N=163	300 mg, N=333	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Często

* Mimo braku 2% różnicy względem placebo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia uwzględniono w wykazie, ponieważ wszystkie one zostały uznane za związane przyczynowo z badanym leczeniem.

Opis wybranych działań niepożądanych związanych ze wskazaniami obejmującymi astmę alergiczną i przewlekłą pokrzywkę spontaniczną

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej nie zaobserwowano istotnych danych, które wymagałyby wprowadzenia modyfikacji poniższych punktów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Anafilaksja

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko. Jednak w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po jego wprowadzeniu do obrotu znaleziono w sumie 898 przypadków anafilaksji. Na podstawie szacowanej ekspozycji na lek wynoszącej 566 923 pacjento-lat leczenia częstość zgłaszanych przypadków reakcji anafilaktycznych wyniosła 0,20%.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w czasie analizy pośredniej badania obserwacyjnego obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do złożonego punktu końcowego ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii).

W końcowej analizie badania obserwacyjnego, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 7,52 (115/15 286 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 5,12 (51/9 963 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo. W wielowymiarowej analizie wariancji sprawdzającej możliwe wyjściowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, współczynnik ryzyka wyniósł 1,32 (95% przedział ufności 0,91-1,91). W oddzielnej analizie zbiorczych wyników badań klinicznych, obejmującej wszystkie randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, trwające co najmniej 8 tygodni, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 2,69 (5/1 856 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair

oraz 2,38 (4/1 680 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo (stosunek częstości 1,13; 95% przedział ufności 0,24-5,71).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczelnych (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii, w tym ciężkich przypadków.

Zarażenia pasożytnicze

U pacjentów z alergią z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi (robaczycami) badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

Toczeń rumieniowaty układowy

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą oraz z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Patogeneza SLE nie jest dobrze poznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Xolair. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20 tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrzębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (ang. complementary-determining regions) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Astma alergiczna

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie) na bazofilach i komórkach tucznych, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Działanie farmakodynamiczne

Uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z astmą alergiczną, stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zmniejsza stężenie wolnej IgE. W konsekwencji następuje zmniejszenie liczby (down-regulate) receptorów IgE (FcεRI) na komórkach. Nie do końca wiadomo, w jaki sposób powoduje to zmniejszenie objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną maksymalne zmniejszenie stężenia wolnej IgE zaobserwowano 3 dni po pierwszej dawce podskórnej. Po wielokrotnym podaniu raz na 4 tygodnie stężenie wolnej IgE w surowicy przed podaniem dawki leku pozostało stabilne w okresie od 12 do 24 tygodni leczenia. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Xolair stężenie wolnej IgE wzrosło do wartości przed leczeniem w ciągu 16-tygodniowego okresu dalszej obserwacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w astmie alergiczej

Dorośli i młodzież w wieku ≥12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (FEV₁ 40-80% wartości należnej) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce >1 000 mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β₂-adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych

kortykosteroidów, teofiliny i antagonistów receptorów leukotrienowych (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% ($p = 0,153$). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność ($p < 0,05$) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszej wartości indywidualnych i konieczne było podanie kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (ang. Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 6 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 6. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, $p = 0,153$	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, $p = 0,002$	
Nagłe wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, $p = 0,038$	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie*	60,5%	42,8%
Wartość p**	<0,001	
Poprawa AQL		
% pacjentów z $\geq 0,5$ poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	

* znacząca poprawa lub całkowita kontrola

** wartość p dla całkowitego rozkładu ocen

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do aktualnie stosowanego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo, wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) i 57,6% ($p<0,001$) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutykazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, $p<0,05$).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodkowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów ($N=235$), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (≥ 500 $\mu\text{g/dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia początkowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznej podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych, u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamiennej mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach, różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie

zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica między leczonymi grupami odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienne. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienne ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania dotyczące przewlekłej pokrzywki spontanicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w dwóch, randomizowanych badaniach III fazy, kontrolowanych placebo (badanie 1 i 2) u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, u których objawy choroby utrzymywały się pomimo leczenia lekami przeciwhistaminowymi blokującymi receptory H_1 w zatwierdzonych dawkach. W trzecim badaniu (badanie 3) oceniano głównie bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, u których objawy choroby utrzymywały się pomimo leczenia lekami przeciwhistaminowymi blokującymi receptory H_1 w dawkach stanowiących maksymalnie czterokrotność dopuszczalnej dawki oraz lekami przeciwhistaminowymi blokującymi receptory H_2 i (lub) lekami z grupy LTRA. Do tych trzech badań włączono 975 pacjentów w wieku od 12 do 75 lat (średni wiek pacjentów 42,3 lat; 39 pacjentów było w wieku 12 do 17 lat, 54 pacjentów w wieku ≥ 65 lat; 259 mężczyzn i 716 kobiet). Protokół badania wymagał, by u wszystkich pacjentów występowała niewystarczająca kontrola objawów choroby w tygodniowej punktowej ocenie aktywności pokrzywki (UAS7, zakres 0-42) wynoszącej ≥ 16 , oraz w tygodniowej ocenie nasilenia świądu (która jest częścią składową UAS7; zakres 0-21) wynoszącej ≥ 8 w okresie 7 dni poprzedzających kwalifikacje do badania, pomimo stosowania leku przeciwhistaminowego przez co najmniej 2 tygodnie wcześniej.

W badaniach 1 i 2 pacjenci uzyskali średni wynik tygodniowej oceny nasilenia świądu wynoszący od 13,7 do 14,5 na początku badania oraz średni wynik UAS7 wynoszący odpowiednio 29,5 i 31,7. Pacjenci uczestniczący w badaniu 3 dotyczącym bezpieczeństwa stosowania uzyskali średni wynik tygodniowej oceny nasilenia świądu wynoszący 13,8 oraz średni wynik UAS7 wynoszący 31,2 na początku badania. We wszystkich trzech badaniach pacjenci zgłaszali przyjmowanie przed włączeniem do badania średnio 4 do 6 leków (w tym leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1) z powodu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Xolair w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg bądź placebo we wstrzyknięciu podskórnym podawanym co 4 tygodnie przez 24 i 12 tygodni odpowiednio w badaniu 1 i 2 oraz produkt leczniczy Xolair w dawce 300 mg lub placebo we wstrzyknięciu podskórnym podawanym co 4 tygodnie przez 24 tygodnie w badaniu 3. Wszystkie badania miały 16-tygodniowy okres przedłużonej obserwacji bez stosowania żadnego leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w ocenie tygodniowego nasilenia świądu w okresie od początku badania do tygodnia 12. Omalizumab podawany w dawce 300 mg zmniejszał

tygodniowe nasilenie świądu o 8,55 do 9,77 ($p < 0,0001$) w porównaniu ze zmniejszeniem o 3,63 do 5,14 w grupie placebo (patrz Tabela 7). Statystycznie znamienne wyniki były również obserwowane w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, wyrażającą się w wartościach UAS7 \leq 6 (w tygodniu 12.): były one wyższe w grupach leczonych dawką 300 mg i wynosiły 52% do 66% ($p < 0,0001$) w porównaniu z 11 do 19% w grupach placebo, a pełną odpowiedź na leczenie (UAS7=0) uzyskano u 34 do 44% ($p < 0,0001$) pacjentów leczonych dawką 300 mg w porównaniu z 5 do 9% pacjentów z grup placebo. Pacjenci z grup leczonych dawką 300 mg uzyskali największy średni odsetek dni bez obrzęku naczynioruchowego od tygodnia 4. do tygodnia 12., (91,0-96,1%; $p < 0,001$) w porównaniu z placebo (88,1-89,2%). Średnia zmiana od stanu początkowego do tygodnia 12. całkowitego wskaźnika DLQI w grupach leczonych dawką 300 mg była większa ($p < 0,001$) niż w grupach placebo, wykazując poprawę w zakresie od 9,7-10,3 punktów w porównaniu z 5,1-6,1 punktami w odpowiednich grupach placebo.

Tabela 7. Zmiana tygodniowego wskaźnika nasilenia świądu od wartości początkowej do 12. tygodnia, badania 1, 2 i 3 (populacja mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Badanie 1		
N	80	81
Średnia (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Różnica w średniej LS vs. placebo ¹	-	-5,80
95% CI dla różnicy	-	-7,49, -4,10
Wartość P vs. placebo ²	-	<0,0001
Badanie 2		
N	79	79
Średnia (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Różnica w średniej LS vs. placebo ¹	-	-4,81
95% CI dla różnicy	-	-6,49, -3,13
Wartość P vs. placebo ²	-	<0,0001
Badanie 3		
N	83	252
Średnia (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Różnica w średniej LS vs. placebo ¹	-	-4,52
95% CI dla różnicy	-	-5,97, -3,08
Wartość P vs. placebo ²	-	<0,0001

*Zmodyfikowana populacja z zamiarem leczenia (ang. modified intent-to-treat, mITT): obejmuje wszystkich pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do badania i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego.

W celu przypisania brakujących danych zastosowano metodę obserwacji początkowej przeniesionej dalej (ang. Baseline Observation Carried Forward, BOCF).

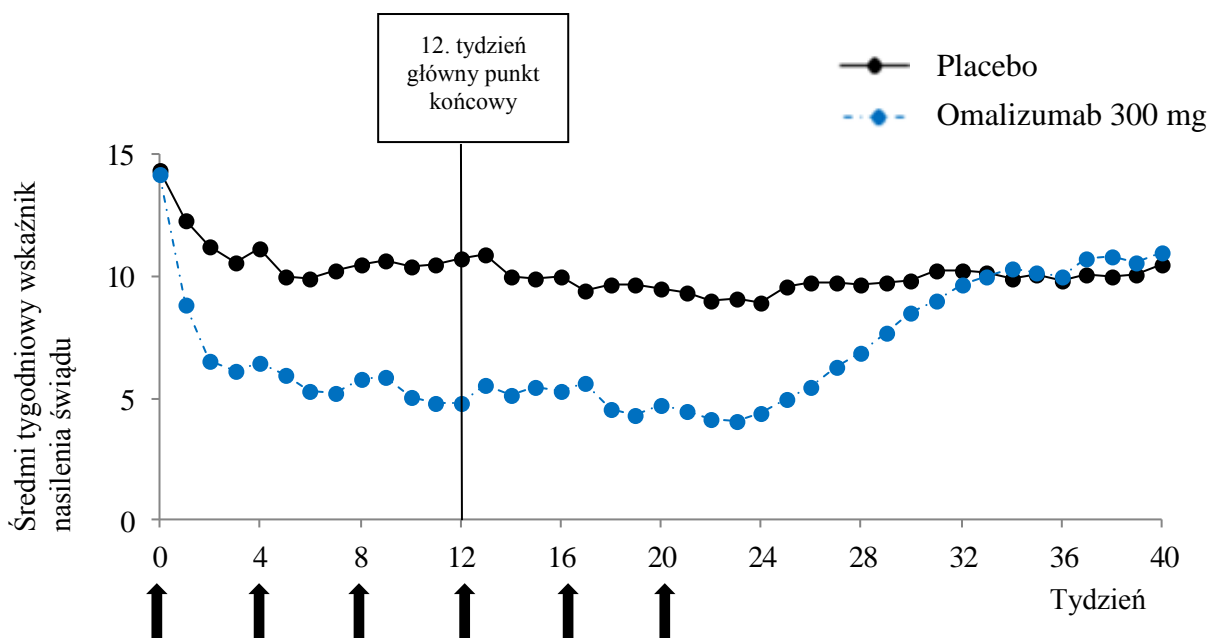
¹ Średnią LS oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA. Warstwy do stratyfikacji obejmowały początkowy tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu (<13 albo \geq 13) oraz masę ciała na początku badania (<80 kg albo \geq 80 kg).

² Wartość p uzyskano z t-testu ANCOVA.

Na rysunku 1 przedstawiono średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu w czasie w badaniu 1. Średnie tygodniowe wskaźniki nasilenia świądu zmniejszyły się znamienne, przy czym maksymalny efekt leczenia zaobserwowano około 12. tygodnia i był on utrzymany w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia. Wyniki były podobne w badaniu 3.

We wszystkich tych trzech badaniach średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu stopniowo zwiększał się w ciągu 16-tygodniowego okresu dalszej obserwacji bez leczenia, co było zgodne z ponownym wystąpieniem objawów. Średnie wartości po zakończeniu okresu dalszej obserwacji były podobne jak w grupie placebo, ale niższe niż odpowiednie średnie wartości początkowe.

Rysunek 1 Średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu w czasie, badanie 1 (populacja mITT)



BOCF (ang. *Best Overall Clinical Response*) = Podanie omalizumabu lub placebo owa obserwacja przeniesiona dalej; mITT (ang. *modified intention-to-treat population*) = zmodyfikowana populacja z zamiarem leczenia

Skuteczność po 24 tygodniach leczenia

Wyniki skuteczności obserwowane po 24 tygodniach leczenia były porównywalne z obserwowanymi w 12. tygodniu:

Dla dawki 300 mg w badaniach 1 i 3, średnie zmniejszenie od wartości początkowej tygodniowego wskaźnika nasilenia świądu wynosiło 9,8 i 8,6, odsetek pacjentów z $UAS7 \leq 6$ wynosił 61,7% i 55,6%, a odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź ($UAS7=0$), wynosił odpowiednio 48,1% i 42,5% (wszystkie $p < 0,0001$, w porównaniu z placebo).

Doświadczenie kliniczne dotyczące ponownego leczenia omalizumabem jest ograniczone.

Dane z badań klinicznych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) dotyczą łącznie 39 pacjentów, spośród których 11 pacjentów otrzymało dawkę 300 mg. Dostępne są wyniki dotyczące stosowania dawki 300 mg u 9 pacjentów w 12. tygodniu oraz 6 pacjentów w 24. tygodniu i wskazują one na podobną reakcję na leczenie omalizumabem jak w populacji pacjentów dorosłych. Średnia zmiana w tygodniowej ocenie nasilenia świądu względem stanu początkowego, wykazała zmniejszenie o 8,25 w 12. tygodniu i o 8,95 w 24. tygodniu. Odsetek odpowiedzi wyniósł 33% w 12. tygodniu i 67% w 24. tygodniu dla $UAS7=0$ oraz 56% w 12. tygodniu i 67% w 24. tygodniu dla $UAS7 \leq 6$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną, a także u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Ogólne parametry farmakokinetyczne omalizumabu są podobne w tych populacjach..

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i młodzieży z astmą lub przewlekłą pokrzywką spontaniczną, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 6-8 dniach. U pacjentów z astmą, po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu, pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż po podaniu pierwszej dawki leku.

Farmakokinetyka omalizumabu jest liniowa dla dawek większych niż 0,5 mg/kg mc. Po podaniu dawek wynoszących 75 mg, 150 mg lub 300 mg co 4 tygodnie pacjentom z przewlekłą pokrzywką spontaniczną najmniejsze stężenia omalizumabu w surowicy zwiększały się proporcjonalnie do dawki.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Na podstawie farmakokinetyki populacyjnej dystrybucja omalizumabu była podobna u pacjentów z astmą alergiczną i pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Względna objętość dystrybucji u pacjentów z astmą wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Eliminacja

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. U pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy. U pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, na podstawie symulacji farmakokinetyki populacyjnej, okres półtrwania omalizumabu w fazie eliminacji z surowicy w stanie stacjonarnym wynosił średnio 24 dni, a pozorny klirens w stanie stacjonarnym u pacjenta o masie ciała 80 kg wynosił $3,0$ ml/kg mc./dobę.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Pacjenci z astmą

Analizę farmakokinetyki populacyjnej omalizumabu przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z astmą ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną

Wpływ parametrów demograficznych i innych czynników na ekspozycję na omalizumab oceniano na podstawie farmakokinetyki populacyjnej. Ponadto oceniano współzmiennie analizując związek między stężeniem omalizumabu a odpowiedzią kliniczną. Te analizy sugerują, że nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną ze względu na wiek (12-75 lat), rasę/pochodzenie etniczne, płeć, masę ciała, wskaźnik masy ciała, początkowe stężenie IgE, autoprzeciwciała anti-FcεRI lub jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H₂ lub antagonistów receptora leukotrienowego.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z astmą lub przewlekłą pokrzywką spontaniczną i z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących co najmniej 14-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc., zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelnie inne niż człowiek (zarówno dorosłe jak i młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu wstrzyknięcia leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących rakotwórczego działania omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg mc. na tydzień (stanowiące co najmniej 8-krotność maksymalnej zalecanej dawki klinicznej, wyrażonej w mg/kg mc. w okresie 4 tygodni) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogenicznie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 0,15% stężenia leku w surowicy krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-argininy chlorowodorek
L-histydyny chlorowodorek
L-histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

15 miesięcy.

Okres ważności uwzględnia potencjalne skoki temperatury. Łączny czas przechowywania produktu w

temperaturze 25°C wynosi 4 godziny. W razie potrzeby, produkt można odłożyć z powrotem do lodówki w celu późniejszego zastosowania, jednak czynność ta nie może być wykonana więcej niż jeden raz.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w cylindrze ampułkostrzykawki (szkło typu I) z igłą (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 4 (4 opakowania po 1) lub 10 (10 opakowań po 1) ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed zakończeniem iniekcji nie należy dotykać zacisków aktywujących, aby nie doszło do przedwczesnego nakrycia igły osłoną.

Użycie strzykawki

1. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry, należy ostrożnie zdjąć ze strzykawki osłonkę igły i wyrzucić ją. Nie należy dotykać odsłoniętej igły. Następnie delikatnie opukać strzykawkę palcem aż pęcherzyki powietrza przemieszczą się do jej górnej części. Powoli naciskać tłok wypychając pęcherzyki powietrza ze strzykawki, uważając, by nie doszło do niezamierzonego wydostania się roztworu.
2. Delikatnie chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i wprowadzić igłę.
3. Trzymając palcami za kołnierz strzykawki powoli opuszczać tłok do samego końca. Jeśli jakakolwiek ilość roztworu wycieka z miejsca wstrzyknięcia, należy głębiej wprowadzić igłę.
4. Utrzymując tłok całkowicie wciśnięty ostrożnie wysunąć igłę z miejsca wstrzyknięcia po linii prostej.
5. Powoli zwolnić tłok i poczekać aż osłona igły automatycznie zakryje igłę.

Wskazówki dotyczące usuwania leku

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne niebezpieczne.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/008

EU/1/05/319/009

EU/1/05/319/010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>