

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 75 mg omalizumabu* w 0,5 ml roztworu.

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 75 mg omalizumabu* w 0,5 ml roztworu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn 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 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym do terapii kortykosteroidami donosowymi u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z ciężkim CRSwNP, u których terapia kortykosteroidami donosowymi nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy lub przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP).

Dawkowanie

Dawkowanie w astmie alergicznej i CRSwNP podlega tym samym zasadom dawkowania. Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania w tych wskazaniach. 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 omalizumabu w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci z astmą alergiczną i początkowym 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 alergenry całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki.

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg nie mieszczą się w granicach wartości podanych w tabelach, nie powinni przyjmować omalizumabu.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę ampulko-strzykawk/wstrzykiwaczy*, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie**

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

*Produkt leczniczy Xolair 300 mg w ampulko-strzykawce i wszystkie wielkości dawek produktu leczniczego Xolair we wstrzykiwaczu nie są przeznaczone do stosowania u pacjentów w wieku <12 lat.

**W tej tabeli podano najmniejszą liczbę wstrzyknięć u pacjentów, jednak aby uzyskać pożądaną dawkę możliwe są inne kombinacje ampulko-strzykawk/wstrzykiwaczy.

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki omalizumabu (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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

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

	Masa ciała (kg)									
Początko we wartości IgE (j.m./ml)	≥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									
>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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Niewystarczające dane dotyczące zalecanej dawki				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Astma alergiczna

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że leczenie 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 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).

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP zmiany w punktowym wyniku oceny polipów nosa (ang. nasal polyps score, NPS) i w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (ang. nasal congestion score, NCS) były obserwowane po 4 tygodniach. Potrzebę kontynuacji leczenia należy poddawać okresowej ocenie biorąc pod uwagę ciężkość choroby u pacjenta i poziom kontroli objawów.

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Przerwanie leczenia 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 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 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 omalizumabu 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 omalizumab należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W astmie alergicznej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

W CRSwNP nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Omalizumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Produkt leczniczy Xolair 300 mg w ampułko-strzykawce i wszystkie wielkości dawek produktu leczniczego Xolair we wstrzykiwaczu nie są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku <12 lat. Produkt leczniczy Xolair 75 mg w ampułko-strzykawce i Xolair 150 mg w ampułko-strzykawce mogą być stosowane u dzieci z astmą alergiczną w wieku od 6 do 11 lat.

Jeśli konieczne jest podanie więcej niż jednego wstrzyknięcia, aby uzyskać pożądaną dawkę, wstrzyknięcia należy podzielić pomiędzy dwa lub więcej miejsc wstrzyknięć (Tabela 1).

Pacjenci, u których nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne w wywiadzie, mogą samodzielnie wstrzykiwać Xolair, lub może on być wstrzykiwany przez opiekunów od 4. dawki, jeśli lekarz uzna to za właściwe (patrz punkt 4.4). Pacjent lub opiekun musi zostać przeszkolony w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania i rozpoznawania wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji alergicznych.

Pacjentów lub opiekunów należy poinstruować, aby wstrzykiwali całą dawkę produktu Xolair zgodnie z instrukcjami użycia zawartymi 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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne

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

Działania omalizumabu 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 pokarmową, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować omalizumabu w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania omalizumabu 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 omalizumab w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia omalizumabem w astmie alergicznej lub CRSwNP. 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, nawet po długim okresie stosowania. Jednakże, większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia omalizumabu, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Większość reakcji anafilaktycznych występowała podczas zastosowania pierwszych 3 dawek omalizumabu. Dlatego też, pierwsze 3 dawki muszą być podane przez lub pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu omalizumabu. W związku z tym, u pacjentów z anafilaksją w wywiadzie omalizumab musi być podawany przez pracownika ochrony zdrowia, który zawsze powinien mieć dostęp do produktów leczniczych stosowanych w leczeniu reakcji anafilaktycznych do natychmiastowego zastosowania po podaniu omalizumabu. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać stosowanie omalizumabu i wprowadzić właściwe leczenie. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko omalizumabowi 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 rozwijać 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 omalizumabem.

Osoby wrażliwe na lateks (ampułko-strzykawka)

Zdejmowalna osłonka igły stanowiąca część 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 omalizumab 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. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji omalizumabu z innymi produktami leczniczymi lub szczepionkami. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy lub CRSwNP.

Astma alergiczna

W badaniach klinicznych omalizumab 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 omalizumabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których omalizumab stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu w monoterapii.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych omalizumab był stosowany w skojarzeniu z mometazonem w postaci aerozolu podawanego donosowo zgodnie z zapisami w protokole. Do innych często stosowanych produktów leczniczych podawanych jednocześnie należały: inne kortykosteroidy donosowe, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptorów leukotrienowych, leki adrenergiczne/leki sympatykomimetyczne oraz miejscowe donosowe leki znieczulające. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby jednoczesne stosowanie tych innych często podawanych produktów leczniczych wpływało na bezpieczeństwo stosowania omalizumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300 -1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży na podstawie rejestru ciąż i zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie wskazują, że omalizumab wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód / noworodka. Prospektywne badanie rejestru ciąż (EXPECT) obejmujące 250 ciężarnych kobiet z astmą, u których wystąpiła ekspozycja na omalizumab wykazało, że częstość występowania poważnych wad wrodzonych była podobna (8,1% w porównaniu z 8,9%) w grupie pacjentek z badania EXPECT i w grupie pacjentek z chorobą o podobnej charakterystyce (astma umiarkowana i ciężka). Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Omalizumab przenika przez barierę łożyskową. Jednak badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, z większą wrażliwością względną u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny G (IgG) są obecne w mleku ludzkim i dlatego oczekuje się, że omalizumab będzie obecny w mleku ludzkim. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3).

Badanie EXPECT, w którym wzięło udział 154 niemowląt, które były narażone na omalizumab podczas ciąży i karmienia piersią, nie wykazało działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych badania, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają proteolizie jelitowej i mają słabą biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na noworodki / niemowlęta karmione piersią. W związku z tym, jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność u naczelników, 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 oddzielnym badaniu nieklinicznym dotyczącym genotoksyczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych w astmie alergicznej 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. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku ≥ 18 lat z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zawroty głowy, ból stawów, ból w nadbrzuszu i reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku.

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 pacjentów z astmą alergiczną i CRSwNP, 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 i CRSwNP

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	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	
Często	Ból stawów [†]
Rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
Nieznana	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

[#]: Często w badaniach dotyczących polipów nosa

[†]: Częstość nieznana w badaniach dotyczących astmy alergicznej

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 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. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii, w tym ciężkie przypadki.

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 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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

Mechanizm działania

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (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. 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.

Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach. Omalizumab hamuje stan zapalny wywołany przez IgE, o czym świadczy zmniejszenie liczby eozynofili w krwi i tkankach oraz zmniejszenie stężenia mediatorów reakcji zapalnej, w tym IL-4, IL-5 i IL-13 wytwarzanych przez komórki wrodzonego i adaptacyjnego układu immunologicznego oraz komórki nieimmunologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Astma alergiczna

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów 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 omalizumabem, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CRSwNP leczenie omalizumabem spowodowało zmniejszenie stężenia wolnej IgE w surowicy (o około 95%) oraz zwiększenie stężenia całkowitej IgE w surowicy, w stopniu podobnym, jaki obserwowano u pacjentów z astmą alergiczną. Stężenia całkowitej IgE w surowicy zwiększyły się w wyniku powstania kompleksów omalizumab-IgE, których szybkość eliminacji była mniejsza w porównaniu z wolną IgE.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Astma alergiczna

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu 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 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 omalizumabu 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 omalizumabu 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 omalizumabem było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 omalizumab 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 omalizumabu w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Omalizumab 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 ≥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 omalizumabu w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie omalizumabem 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 omalizumabu 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 omalizumabem 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 omalizumabem 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 omalizumab, 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 produktów leczniczych stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach uznano, że u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych omalizumabem osiągnięto wyraźną poprawę lub całkowitą kontrolę astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego 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 produktów leczniczych zawierających agonistę 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z CRSwNP (Tabela 7). Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo podskórnie co 2 lub 4 tygodnie (patrz punkt 4.2). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe mometazonem w postaci donosowej przez cały czas trwania badania. Wcześniejszy zabieg operacyjny w obrębie nosa lub zatok lub wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych nie były warunkiem koniecznym przy włączeniu do tych badań. Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo przez 24 tygodnie, po których następował 4-tygodniowy okres obserwacji. W Tabeli 6 przedstawiono dane demograficzne i początkową charakterystykę pacjentów, w tym jednocześnie występujące choroby alergiczne.

Tabela 6 Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących polipów nosa

Parametr	1. badanie dotyczące polipów nosa N=138	2. badanie dotyczące polipów nosa N=127
Średni wiek (lata) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mężczyzn	63,8	65,4
Pacjenci stosujący kortykosteroidy ogólnoustrojowe w poprzednim roku (%)	18,8	26,0
Wynik obustronnej endoskopowej oceny polipów nosa (NPS): średnia (SD), zakres 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS): średnia (SD), zakres 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Wynik oceny zmysłu powonienia: średnia (SD), zakres 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Całkowity wynik SNOT-22: średnia (SD) zakres 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Liczba eozynofiliów we krwi (komórki/ μ l): średnia (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Stężenie całkowitej IgE j.m./ml: średnia (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Łagodna (%)	37,8	32,5
Umiarkowana (%)	58,1	58,4
Ciężka (%)	4,1	9,1
Choroba dróg oddechowych zaostrzona przez aspirynę (%)	19,6	35,4
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	43,5	42,5

SD = odchylenie standardowe; SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących nosa i zatok (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); IgE = immunoglobulina E; j.m. = jednostki międzynarodowe. W przypadku NPS, NCS i SNOT-22 wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: punktowy wynik obustronnej oceny polipów nosa (NPS) i średni dobowy wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS) w tygodniu 24. W obu badaniach 1. i 2. dotyczących polipów nosa u pacjentów, którzy otrzymywali omalizumab, obserwowano statystycznie znamiennej większą poprawę w NPS i średnim tygodniowym wyniku NCS w tygodniu 24. względem wartości początkowej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wyniki badań 1. i 2. dotyczących polipów nosa przedstawiono w Tabeli 7.

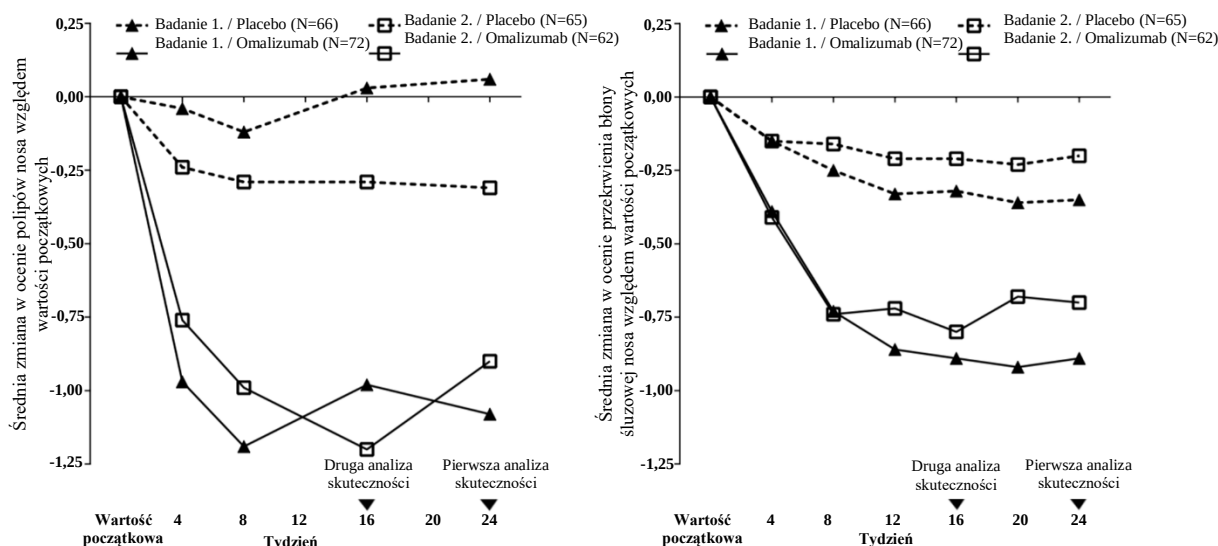
Tabela 7 Zmiana w tygodniu 24. względem wartości początkowych w wynikach klinicznych uzyskanych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa oraz w danych zbiorczych

	1. badanie dotyczące polipów nosa		2. badanie dotyczące polipów nosa		Zbiorcze wyniki badań dotyczących polipów nosa	
	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab
N	66	72	65	62	131	134
Wynik oceny polipów nosa						
Średnia wartość początkowa	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Różnica (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Wartość p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dniowy średni wynik dobowej oceny przekrwienia błony śluzowej nosa						
Średnia wartość początkowa	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Różnica (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Wartość p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Średnia wartość początkowa	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Różnica (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Wartość p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Średnia wartość początkowa	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Różnica (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Wartość p (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

UPSIT						
Średnia wartość początkowa	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Różnica (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Wartość p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS = najmniejszy kwadrat; CI = przedział ufności; TNSS = suma wszystkich objawów dotyczących nosa (ang. Total nasal symptom score); SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących zatok i nosa (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); UPSIT = test identyfikacji zapachów (ang. University of Pennsylvania Smell Identification Test); MID = minimalna istotna różnica.

Rycina 1 Średnia zmiana w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa względem stanu początkowego i średnia zmiana w wyniku oceny polipów nosa względem stanu początkowego w poszczególnych grupach terapeutycznych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa



We wcześniej zaplanowanej zbiorczej analizie leczenia doraźnego (stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych przez ≥ 3 kolejne dni lub chirurgiczne usunięcie polipów nosa) podczas 24-tygodniowego okresu leczenia odsetek pacjentów wymagających leczenia doraźnego był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z placebo (odpowiednio 2,3% w porównaniu z 6,2%). Iloraz szans zastosowania leczenia doraźnego w grupie leczonej omalizumabem w porównaniu z placebo wynosił 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). W żadnym z badań nie zgłaszano zabiegów chirurgicznych w obrębie zatok i nosa.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu u pacjentów z CRSwNP, którzy uczestniczyli w badaniach 1. i 2. dotyczących polipów nosa, oceniano w otwartym badaniu rozszerzonym. Dane dotyczące skuteczności z tego badania sugerują, że korzyść kliniczna uzyskana w 24. tygodniu utrzymywała się do 52. tygodnia. Dane dotyczące bezpieczeństwa były ogólnie zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa omalizumabu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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 omalizumabu 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 w przypadku pacjentów z astmą alergiczną; 18 do 75 lat w przypadku pacjentów z CRSwNP), 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 teratogennie, 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

Argininy chlorowodorek
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Łączny czas przechowywania produktu w temperaturze 25°C wynosi 48 godzin.

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

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (igła w rozmiarze 26G, niebieska osłona strzykawki)

Produkt leczniczy Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w postaci 0,5 ml roztworu w cylindrze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 26G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 4 (4 x 1) lub 10 (10 x 1) ampułko-strzykawkę.

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (igła w rozmiarze 27G, niebieski tłok)

Produkt leczniczy Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w postaci 0,5 ml roztworu w cylindrze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 27G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 (3 x 1) lub 6 (6 x 1) ampułko-strzykawkę.

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w postaci 0,5 ml roztworu w cylindrze (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 27G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 wstrzykiwacz oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 (3 x 1) lub 6 (6 x 1) wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ampułko-strzykawka

Ampułko-strzykawka jednorazowego użycia jest przeznaczona do indywidualnego wykorzystania. Należy wyjąć ją z lodówki 30 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową.

Wstrzykiwacz

Wstrzykiwacz jednorazowego użycia jest przeznaczony do indywidualnego wykorzystania. Należy wyjąć go z lodówki 30 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową.

Wskazówki dotyczące usuwania leku

Zużytą strzykawkę lub wstrzykiwacz 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

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/05/319/021
EU/1/05/319/022
EU/1/05/319/023

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

05/2025

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 w ampułko-strzykawce
Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg omalizumabu* w 1 ml roztworu.

Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg omalizumabu* w 2 ml roztworu.

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg omalizumabu* w 1 ml roztworu.

Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 mg omalizumabu* w 2 ml roztworu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn 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 skórno lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, oraz u pacjentów, 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym do terapii kortykosteroidami donosowymi u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z ciężkim CRSwNP, u których terapia kortykosteroidami donosowymi nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby.

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 powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy, przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP) lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Dawkowanie

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Dawkowanie w astmie alergicznnej i CRSwNP podlega tym samym zasadom dawkowania. Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania w tych wskazaniach. 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 omalizumabu w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci z astmą alergiczną i początkowym 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.

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg nie mieszczą się w granicach wartości podanych w tabelach, nie powinni przyjmować omalizumabu.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę ampułko-strzykawk/wstrzykiwaczy*, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie**

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

*Produkt leczniczy Xolair 300 mg w ampułko-strzykawce i wszystkie wielkości dawek produktu leczniczego Xolair we wstrzykiwaczu nie są przeznaczone do stosowania u pacjentów w wieku <12 lat.

**W tej tabeli podano najmniejszą liczbę wstrzyknięć u pacjentów, jednak aby otrzymać pożądaną dawkę możliwe są inne kombinacje ampułko-strzykawk/wstrzykiwaczy.

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki omalizumabu (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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki omalizumabu (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									
>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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Niewystarczające dane dotyczące zalecanej dawki				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Astma alergiczna

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że leczenie 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 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).

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP zmiany w punktowym wyniku oceny polipów nosa (ang. nasal polyps score, NPS) i w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (ang. nasal congestion score, NCS) były obserwowane po 4 tygodniach. Potrzebę kontynuacji leczenia należy poddawać okresowej ocenie biorąc pod uwagę ciężkość choroby u pacjenta i poziom kontroli objawów.

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Przerwanie leczenia 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 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 zostało przerwane na co najmniej rok.

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

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

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

Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące długotrwałego stosowania w tym wskazaniu opisano w punkcie 5.1.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania omalizumabu 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 omalizumab należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W astmie alergicznej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w astmie alergicznej. Dane nie są dostępne.

W CRSwNP nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

W przewlekłej pokrzywce spontanicznej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Omalizumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Produkt leczniczy Xolair 300 mg w ampułko-strzykawce i wszystkie wielkości dawek produktu leczniczego Xolair we wstrzykiwaczu nie są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku <12 lat. Produkt leczniczy Xolair 75 mg w ampułko-strzykawce i Xolair 150 mg w ampułko-strzykawce mogą być stosowane u dzieci z astmą alergiczną w wieku od 6 do 11 lat.

Jeśli konieczne jest podanie więcej niż jednego wstrzyknięcia, aby uzyskać pożądaną dawkę, wstrzyknięcia należy podzielić pomiędzy dwa lub więcej miejsc wstrzyknięć (Tabela 1).

Pacjenci, u których nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne w wywiadzie, mogą samodzielnie wstrzykiwać Xolair, lub może on być wstrzykiwany przez opiekunów od 4. dawki, jeśli lekarz uzna to za właściwe (patrz punkt 4.4). Pacjent lub opiekun musi zostać przeszkolony w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania i rozpoznawania wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji alergicznych.

Pacjentów lub opiekunów należy poinstruować, aby wstrzykiwali całą dawkę produktu Xolair zgodnie z instrukcjami użycia zawartymi 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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne

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

Działania omalizumabu 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 omalizumabu w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania omalizumabu 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 omalizumab w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia omalizumabem w astmie alergicznej lub CRSwNP. 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, nawet po długim okresie stosowania. Jednakże, większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia omalizumabu, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Większość reakcji anafilaktycznych występowała podczas zastosowania pierwszych 3 dawek omalizumabu. Dlatego też, pierwsze 3 dawki muszą być podane przez lub pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu omalizumabu. W związku z tym, u pacjentów z anafilaksją w wywiadzie omalizumab musi być podawany przez pracownika ochrony zdrowia, który zawsze powinien mieć dostęp do produktów leczniczych stosowanych w leczeniu reakcji anafilaktycznych do natychmiastowego zastosowania po podaniu omalizumabu. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać stosowanie

omalizumabu i wprowadzić właściwe leczenie. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko omalizumabowi 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 wstrzyknień, 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 podejrzanym 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 omalizumabem.

Osoby wrażliwe na lateks (ampułko-strzykawka)

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 omalizumab 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. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji omalizumabu z innymi produktami leczniczymi lub szczepionkami. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi, zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy, CRSwNP lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Astma alergiczna

W badaniach klinicznych omalizumab 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 omalizumabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których omalizumab stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu w monoterapii.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych omalizumab był stosowany w skojarzeniu z mometazonem w postaci aerozolu podawanego donosowo zgodnie z zapisami w protokole. Do innych często stosowanych produktów leczniczych podawanych jednocześnie należały: inne kortykosteroidy donosowe, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptorów leukotrienowych, leki adrenergiczne/leki sympatykomimetyczne oraz miejscowe donosowe leki znieczulające. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby jednoczesne stosowanie tych innych często podawanych produktów leczniczych wpływało na bezpieczeństwo stosowania omalizumabu.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej omalizumab 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 omalizumab 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

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300 -1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży na podstawie rejestru ciąż i zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie wskazują, że omalizumab wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód / noworodka. Prospektywne badanie rejestru ciąż (EXPECT) obejmujące 250 ciężarnych kobiet z astmą, u których wystąpiła ekspozycja na omalizumab wykazało, że częstość występowania poważnych wad wrodzonych była podobna (8,1% w porównaniu z 8,9%) w grupie pacjentek z badania EXPECT i w grupie pacjentek z chorobą o podobnej charakterystyce (astma umiarkowana i ciężka). Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Omalizumab przenika przez barierę łożyskową. Jednak badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, z większą wrażliwością względną u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny G (IgG) są obecne w mleku ludzkim i dlatego oczekuje się, że omalizumab będzie obecny w mleku ludzkim. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3).

Badanie EXPECT, w którym wzięło udział 154 niemowląt, które były narażone na omalizumab podczas ciąży i karmienia piersią, nie wykazało działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych badania, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają proteolizie jelitowej i mają słabą biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na noworodki / niemowlęta karmione piersią. W związku z tym, jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie 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 oddzielnym badaniu nieklinicznym dotyczącym genotoksyczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych w astmie alergicznej 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 miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku ≥ 18 lat z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zawroty głowy, ból stawów, ból w nadbrzuszu i reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku.

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 pacjentów z astmą alergiczną i CRSwNP, 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 i CRSwNP

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	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	
Często	Ból stawów†
Rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
Nieznana	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

: Często w badaniach dotyczących polipów nosa

† : Częstość nieznana w badaniach dotyczących astmy

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 dawce i leczonej populacji (z istotnymi różnicami w odniesieniu do czynników ryzyka, chorób współistniejących, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych 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.	Zbiórce 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.	Zbiórce 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.

W 48-tygodniowym badaniu 81 pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną otrzymywało omalizumab w dawce 300 mg podawanej co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach z przewlekłą pokrzywką spontaniczną trwających 24 tygodnie.

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 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. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii, w tym ciężkie przypadki.

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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Mechanizm działania

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (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. 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.

Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach. Omalizumab hamuje stan zapalny wywołany przez IgE, o czym świadczy zmniejszenie liczby eozynofili w krwi i tkankach oraz zmniejszenie stężenia mediatorów reakcji zapalnej, w tym IL-4, IL-5 i IL-13 wytwarzanych przez komórki wrodzonego i adaptacyjnego układu immunologicznego oraz komórki nieimmunologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Astma alergiczna

Uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych omalizumabem 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 omalizumabem, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CRSwNP leczenie omalizumabem spowodowało zmniejszenie stężenia wolnej IgE w surowicy (o około 95%) oraz zwiększenie stężenia całkowitej IgE w surowicy, w stopniu podobnym, jaki obserwowano u pacjentów z astmą alergiczną. Stężenia całkowitej IgE w surowicy zwiększyły się w wyniku powstania kompleksów omalizumab-IgE, których szybkość eliminacji była mniejsza w porównaniu z wolną IgE.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Mechanizm działania

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 pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z 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 omalizumabu stężenie wolnej IgE wzrosło do wartości przed leczeniem w ciągu 16-tygodniowego okresu dalszej obserwacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Astma alergiczna

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu 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 (FEV_1 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 omalizumabu 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).

Pierwszorzędnym 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 omalizumabu 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 omalizumabem było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 omalizumab 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 omalizumabu w ciężkiej astmie. Tabela 6 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 6. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Omalizumab	Placebo
	N=209	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 omalizumabu w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie omalizumabem 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 omalizumabu 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 omalizumabem 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 omalizumabem 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 omalizumab, 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 produktów leczniczych stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach uznano, że u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych omalizumabem osiągnięto wyraźną poprawę lub całkowitą kontrolę astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu 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 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ 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 produktów leczniczych zawierających agonistę 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z CRSwNP (Tabela 8). Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo podskórnie co 2 lub 4 tygodnie (patrz punkt 4.2). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe mometazonem w postaci donosowej przez cały czas trwania badania. Wcześniejszy zabieg operacyjny w obrębie nosa lub zatok lub wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych nie były warunkiem koniecznym przy włączeniu do tych badań. Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo przez 24 tygodnie, po których następował 4-tygodniowy okres obserwacji. W Tabeli 7 przedstawiono dane demograficzne i początkową charakterystykę pacjentów, w tym jednocześnie występujące choroby alergiczne.

Tabela 7 Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących polipów nosa

Parametr	1. badanie dotyczące polipów nosa N=138	2. badanie dotyczące polipów nosa N=127
Średni wiek (lata) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mężczyzn	63,8	65,4
Pacjenci stosujący kortykosteroidy ogólnoustrojowe w poprzednim roku (%)	18,8	26,0
Wynik obustronnej endoskopowej oceny polipów nosa (NPS): średnia (SD), zakres 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS): średnia (SD), zakres 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Wynik oceny zmysłu powonienia: średnia (SD), zakres 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Całkowity wynik SNOT-22: średnia (SD) zakres 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Liczba eozynofiliów we krwi (komórki/ μ l): średnia (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Stężenie całkowitej IgE j.m./ml: średnia (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Łagodna (%)	37,8	32,5
Umiarkowana (%)	58,1	58,4
Ciężka (%)	4,1	9,1
Choroba dróg oddechowych zaostrzona przez aspirynę (%)	19,6	35,4
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	43,5	42,5

SD = odchylenie standardowe; SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących zatok i nosa (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); IgE = immunoglobulina E; j.m. = jednostki międzynarodowe. W przypadku NPS, NCS i SNOT-22 wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: punktowy wynik obustronnej oceny polipów nosa (NPS) i średni dobowy wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS) w tygodniu 24. W

obu badaniach 1. i 2. dotyczących polipów nosa u pacjentów, którzy otrzymywali omalizumab, obserwowano statystycznie znaczącą większą poprawę w NPS i średnim tygodniowym wyniku NCS w tygodniu 24. względem wartości początkowej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wyniki badań 1. i 2. dotyczących polipów nosa przedstawiono w Tabeli 8.

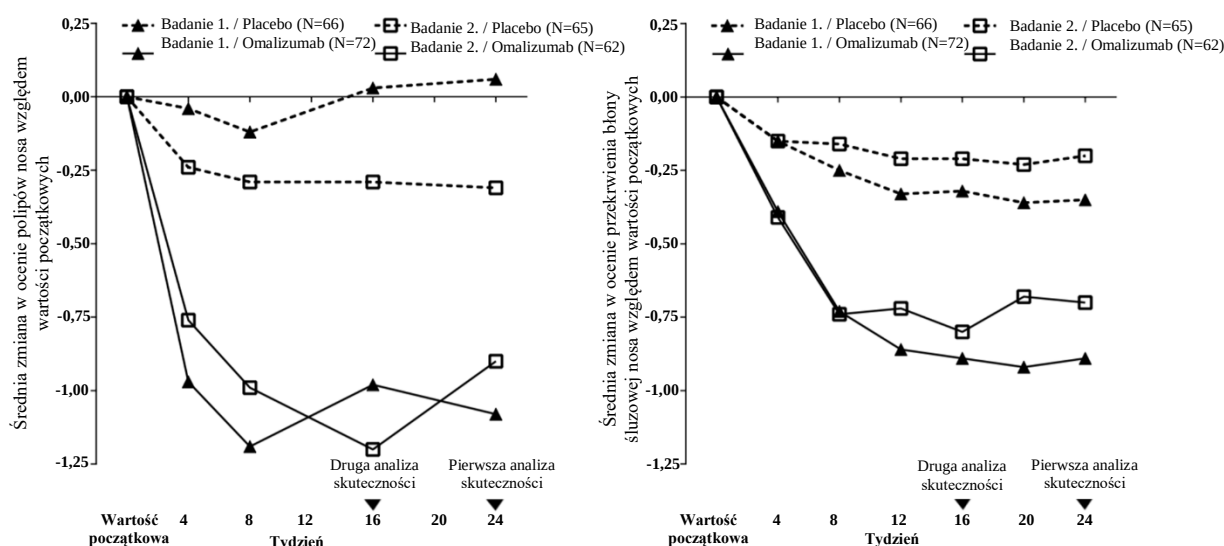
Tabela 8 Zmiana w tygodniu 24. względem wartości początkowych w wynikach klinicznych uzyskanych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa oraz w danych zbiorczych

	1. badanie dotyczące polipów nosa		2. badanie dotyczące polipów nosa		Zbiorcze wyniki badań dotyczących polipów nosa	
	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab
N	66	72	65	62	131	134
Wynik oceny polipów nosa						
Średnia wartość początkowa	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Różnica (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Wartość p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dniowy średni wynik dobowej oceny przekrwienia błony śluzowej nosa						
Średnia wartość początkowa	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Różnica (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Wartość p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Średnia wartość początkowa	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Różnica (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Wartość p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Średnia wartość początkowa	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Różnica (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Wartość p (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

UPSIT						
Średnia wartość początkowa	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Różnica (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Wartość p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=najmniejszy kwadrat; CI = przedział ufności; TNSS = suma wszystkich objawów dotyczących nosa (ang. Total nasal symptom score); SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących zatok i nosa (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); UPSIT = test identyfikacji zapachów (ang. University of Pennsylvania Smell Identification Test); MID = minimalna istotna różnica.

Rycina 1 Średnia zmiana w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa względem stanu początkowego i średnia zmiana w wyniku oceny polipów nosa względem stanu początkowego w poszczególnych grupach terapeutycznych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa



We wcześniej zaplanowanej zbiorczej analizie leczenia doraźnego (stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych przez ≥ 3 kolejne dni lub chirurgiczne usunięcie polipów nosa) podczas 24-tygodniowego okresu leczenia odsetek pacjentów wymagających leczenia doraźnego był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z placebo (odpowiednio 2,3% w porównaniu z 6,2%). Iloraz szans zastosowania leczenia doraźnego w grupie leczonej omalizumabem w porównaniu z placebo wynosił 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). W żadnym z badań nie zgłaszano zabiegów chirurgicznych w obrębie zatok i nosa.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu u pacjentów z CRSwNP, którzy uczestniczyli w badaniach 1 i 2 dotyczących polipów nosa, oceniano w otwartym badaniu rozszerzonym. Dane dotyczące skuteczności z tego badania sugerują, że korzyść kliniczna uzyskana w 24. tygodniu utrzymywała się do 52. tygodnia. Dane dotyczące bezpieczeństwa były ogólnie zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa omalizumabu.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu 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 omalizumabu 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 kwalifikację 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 produktów leczniczych (w tym leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1) z powodu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Pacjenci otrzymywali omalizumab 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.

Pierwszorzędownym 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 9). Statystycznie istotne 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 9. 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 badanego produktu leczniczego.

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

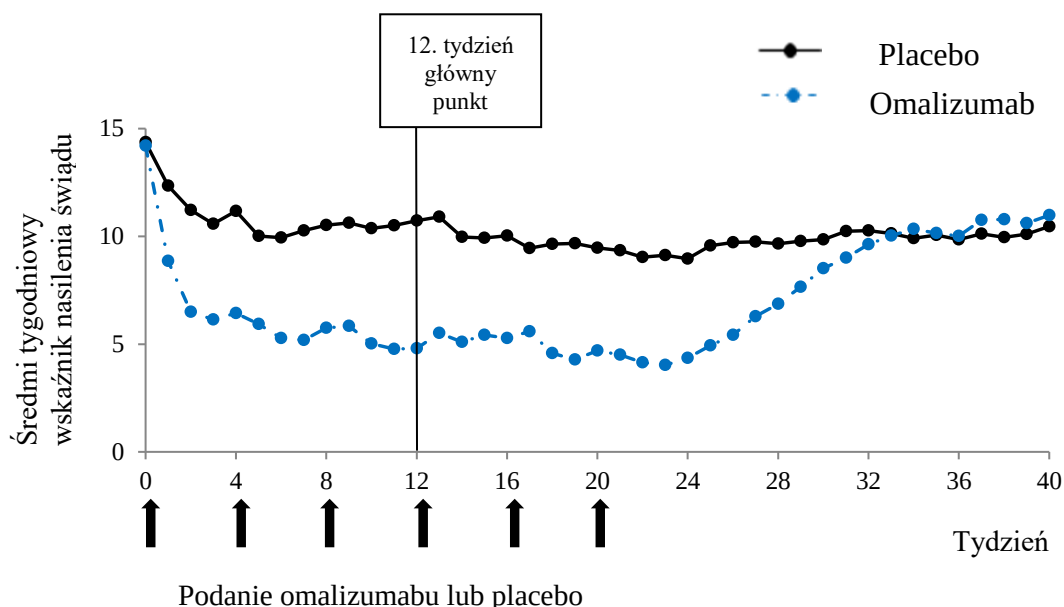
¹ Średnią LS oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA. Warstwy do stratyfikacji obejmowały początkowy tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu (<13 albo ≥13) oraz masę ciała na początku badania (<80 kg albo ≥80 kg).

² Wartość p uzyskano z t-testu ANCOVA.

Na rysunku 2 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 2 Średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu w czasie, badanie 1 (populacja mITT)



BOCF (ang. baseline observation carried forward) = początkowa obserwacja przeniesiona dalej; mITT (ang. modified intention-to-treat population) = zmodyfikowana populacja z zamiarem 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 $UAS_7 \leq 6$ wynosił 61,7% i 55,6%, a odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź ($UAS_7=0$), wynosił odpowiednio 48,1% i 42,5% (wszystkie $p < 0,0001$, w porównaniu z placebo).

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 $UAS_7=0$ oraz 56% w 12. tygodniu i 67% w 24. tygodniu dla $UAS_7 \leq 6$.

W 48-tygodniowym badaniu 206 pacjentów w wieku od 12 do 75 lat zostało włączonych do 24-tygodniowego okresu otwartego leczenia omalizumabem w dawce 300 mg podawanej co 4 tygodnie. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w tym otwartym okresie badania zostali następnie losowo przydzieleni do leczenia omalizumabem w dawce 300 mg (81 pacjentów) lub placebo (53 pacjentów) podawanymi co 4 tygodnie przez kolejne 24 tygodnie.

U 21% pacjentów spośród tych, którzy byli leczeni omalizumabem przez 48 tygodni wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego (wynik $UAS_7 \geq 12$ przez co najmniej 2 kolejne tygodnie po randomizacji w okresie od tygodnia 24. do tygodnia 48.) w porównaniu z 60,4% pacjentów otrzymujących placebo w tygodniu 48. (różnica -39,4%, $p < 0,0001$, 95% CI: -54,5%; -22,5%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Pacjenci z astmą alergiczną i przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej omalizumabu 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 w przypadku pacjentów z astmą alergiczną; 18 do 75 lat w przypadku pacjentów z CRSwNP), 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 anty-FcεRI lub jednocześnie 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 teratogennie, 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

Argininy chlorowodorek
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Łączny czas przechowywania produktu w temperaturze 25°C wynosi 48 godzin.

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

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (igła w rozmiarze 26G, fioletowa osłona strzykawki)

Produkt leczniczy Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w postaci 1 ml roztworu w cylindrze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 26G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 4 (4 x 1); 6 (6 x 1) lub 10 (10 x 1) ampułko-strzykawk.

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (igła w rozmiarze 27G, fioletowy tłok)

Produkt leczniczy Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w postaci 1 ml roztworu w cylindrze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 27G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 (3 x 1) lub 6 (6 x 1) ampułko-strzykawk.

Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w postaci 2 ml roztworu w cylindrze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 27G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 (3 x 1) lub 6 (6 x 1) ampułko-strzykawk.

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w postaci 1 ml roztworu w cylindrze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 27G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 wstrzykiwacz oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) lub 10 (10 x 1) wstrzykiwaczy.

Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w postaci 2 ml roztworu w cylindrze wstrzykiwacza (szkło typu I) z igłą w rozmiarze 27G (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka oraz osłonką na igłę.

Wielkości opakowań: opakowania zawierające 1 wstrzykiwacz oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 (3 x 1) lub 6 (6 x 1) wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ampułka-strzykawka

Ampułka-strzykawce jednorazowego użycia jest przeznaczona do indywidualnego wykorzystania. Ampułka-strzykawkę należy wyjąć z lodówki 30 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową.

Wstrzykiwacz

Wstrzykiwacz jednorazowego użycia jest przeznaczony do indywidualnego wykorzystania. Należy wyjąć go z lodówki 30 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową.

Wskazówki dotyczące usuwania leku

Zużytą strzykawkę lub wstrzykiwacz 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

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/05/319/008
EU/1/05/319/009
EU/1/05/319/010
EU/1/05/319/011
EU/1/05/319/024
EU/1/05/319/025
EU/1/05/319/026

Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/05/319/012
EU/1/05/319/013
EU/1/05/319/014

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/05/319/027
EU/1/05/319/028
EU/1/05/319/029
EU/1/05/319/030

Xolair 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/05/319/015
EU/1/05/319/016
EU/1/05/319/017

**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**

05/2025

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 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 linii komórek jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

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 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 alergenów wziewnych 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 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym do terapii kortykosteroidami donosowymi u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z ciężkim CRSwNP, u których terapia kortykosteroidami donosowymi nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy lub przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP).

Dawkowanie

Dawkowanie w astmie alergicznej i CRSwNP podlega tym samym zasadom dawkowania. Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania w tych wskazaniach. 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 omalizumabu w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci z astmą alergiczną i początkowym 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 alergenry całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki.

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg nie mieszczą się w granicach wartości podanych w tabelach, nie powinni przyjmować omalizumabu.

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 fiolki 150 mg.

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

	Masa ciała (kg)									
Początko we wartości IgE (j.m./ml)	≥20-25*	>25- 30*	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

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

	Masa ciała (kg)									
Początko we wartości IgE (j.m./ml)	≥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									
>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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Niewystarczające dane dotyczące zalecanej dawki				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Astma alergiczna

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że leczenie wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia omalizumabem 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).

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP zmiany w punktowym wyniku oceny polipów nosa (ang. nasal polyps score, NPS) i w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (ang. nasal congestion score, NCS) były obserwowane po 4 tygodniach. Potrzebę kontynuacji leczenia należy poddawać okresowej ocenie biorąc pod uwagę ciężkość choroby u pacjenta i poziom kontroli objawów.

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Przerwanie leczenia 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 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 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 omalizumabu 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 omalizumab należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W astmie alergicznej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

W CRSwNP nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Omalizumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dawki większe niż 150 mg (Tabela 1) należy podzielić pomiędzy dwa lub więcej miejsc wstrzyknięć.

Produkt leczniczy Xolair w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne

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

Działania omalizumabu 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 pokarmową, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować omalizumabu w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania omalizumabu 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 omalizumab w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia omalizumabem w astmie alergicznej lub CRSwNP. 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, nawet po długim okresie stosowania. Jednakże, większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia omalizumabu, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Większość reakcji anafilaktycznych występowała podczas zastosowania pierwszych 3 dawek omalizumabu. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu omalizumabu. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu omalizumabu. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać stosowanie omalizumabu i wprowadzić właściwe leczenie. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko omalizumabowi 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 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 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 omalizumabem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce), dlatego omalizumab 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. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji omalizumabu z innymi produktami leczniczymi lub szczepionkami. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy lub CRSwNP.

Astma alergiczna

W badaniach klinicznych omalizumab 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 omalizumabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których omalizumab stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu w monoterapii.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych omalizumab był stosowany w skojarzeniu z mometazonem w postaci aerozolu podawanego donosowo zgodnie z zapisami w protokole. Do innych często stosowanych produktów leczniczych podawanych jednocześnie należały: inne kortykosteroidy donosowe, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptorów leukotrienowych, leki adrenergiczne/leki sympatykomimetyczne oraz miejscowe donosowe leki znieczulające. Nie

zaobserwowano żadnych oznak, aby jednoczesne stosowanie tych innych często podawanych produktów leczniczych wpływało na bezpieczeństwo stosowania omalizumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300 -1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży na podstawie rejestru ciąż i zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie wskazują, że omalizumab wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód / noworodka. Prospektywne badanie rejestru ciąż (EXPECT) obejmujące 250 ciężarnych kobiet z astmą, u których wystąpiła ekspozycja na omalizumab wykazało, że częstość występowania poważnych wad wrodzonych była podobna (8,1% w porównaniu z 8,9%) w grupie pacjentek z badania EXPECT i w grupie pacjentek z chorobą o podobnej charakterystyce (astma umiarkowana i ciężka). Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Omalizumab przenika przez barierę łożyskową. Jednak badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, z większą wrażliwością względną u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny G (IgG) są obecne w mleku ludzkim i dlatego oczekuje się, że omalizumab będzie obecny w mleku ludzkim. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3).

Badanie EXPECT, w którym wzięło udział 154 niemowląt, które były narażone na omalizumab podczas ciąży i karmienia piersią, nie wykazało działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych badania, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają proteolizie jelitowej i mają słabą biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na noworodki / niemowlęta karmione piersią. W związku z tym, jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie 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 oddzielnym badaniu nieklinicznym dotyczącym genotoksyczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych w astmie alergicznej 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 miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku ≥ 18 lat z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zawroty głowy, ból stawów, ból w nadbrzuszu i reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku.

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 pacjentów z astmą alergiczną i CRSwNP, 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 i CRSwNP

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	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	
Często	Ból stawów†
Rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
Nieznana	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

: Często w badaniach dotyczących polipów nosa

† : Częstość nieznana w badaniach dotyczących astmy alergicznej

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. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytonii, w tym ciężkie przypadki.

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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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

Mechanizm działania

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (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. 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.

Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach. Leczenie omalizumabem hamuje stan zapalny wywołany przez IgE, o czym świadczy zmniejszenie liczby eozynofili w krwi i tkankach oraz zmniejszenie stężenia mediatorów reakcji zapalnej, w tym IL-4, IL-5 i IL-13 wytwarzanych przez komórki wrodzonego i adaptacyjnego układu immunologicznego oraz komórki nieimmunologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Astma alergiczna

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów 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 omalizumabem, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CRSwNP leczenie omalizumabem spowodowało zmniejszenie stężenia wolnej IgE w surowicy (o około 95%) oraz zwiększenie stężenia całkowitej IgE w surowicy, w stopniu podobnym, jaki obserwowano u pacjentów z astmą alergiczną. Stężenia całkowitej IgE w surowicy zwiększyły się w wyniku powstania kompleksów omalizumab-IgE, których szybkość eliminacji była mniejsza w porównaniu z wolną IgE.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Astma alergiczna

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu 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 (FEV_1 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 omalizumabu 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 omalizumabu 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 omalizumabem było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 omalizumab 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 omalizumabu w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Omalizumab	Placebo
	N=209	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 ≥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 omalizumabu w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie omalizumabem 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 omalizumabu 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 omalizumabem 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 omalizumabem 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 omalizumab, 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 produktów leczniczych stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach uznano, że u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych omalizumabem osiągnięto wyraźną poprawę lub całkowitą kontrolę astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu 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 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ 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 produktów leczniczych zawierających agonistę 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z CRSwNP (Tabela 7). Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo podskórnie co 2 lub 4 tygodnie (patrz punkt 4.2). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe mometazonem w postaci donosowej przez cały czas trwania badania. Wcześniejszy zabieg operacyjny w obrębie nosa lub zatok lub wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych nie były warunkiem koniecznym przy włączeniu do tych badań. Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo przez 24 tygodnie, po których następował 4-tygodniowy okres obserwacji. W Tabeli 6 przedstawiono dane demograficzne i początkową charakterystykę pacjentów, w tym jednocześnie występujące choroby alergiczne.

Tabela 6 Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących polipów nosa

Parametr	1. badanie dotyczące polipów nosa N=138	2. badanie dotyczące polipów nosa N=127
Średni wiek (lata) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mężczyzn	63,8	65,4
Pacjenci stosujący kortykosteroidy ogólnoustrojowe w poprzednim roku (%)	18,8	26,0
Wynik obustronnej endoskopowej oceny polipów nosa (NPS): średnia (SD), zakres 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS): średnia (SD), zakres 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Wynik oceny zmysłu powonienia: średnia (SD), zakres 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Całkowity wynik SNOT-22: średnia (SD) zakres 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Liczba eozynofiliów we krwi (komórki/ μ l): średnia (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Stężenie całkowitej IgE j.m./ml: średnia (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Łagodna (%)	37,8	32,5
Umiarkowana (%)	58,1	58,4
Ciężka (%)	4,1	9,1
Choroba dróg oddechowych zaostrzona przez aspirynę (%)	19,6	35,4
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	43,5	42,5

SD = odchylenie standardowe; SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących nosa i zatok (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); IgE = immunoglobulina E; j.m. = jednostki międzynarodowe. W przypadku NPS, NCS i SNOT-22 wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: punktowy wynik obustronnej oceny polipów nosa (NPS) i średni dobowy wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS) w tygodniu 24. W

obu badaniach 1. i 2. dotyczących polipów nosa u pacjentów, którzy otrzymywali omalizumab, obserwowano statystycznie znaczącą większą poprawę w NPS i średnim tygodniowym wyniku NCS w tygodniu 24. względem wartości początkowej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wyniki badań 1. i 2. dotyczących polipów nosa przedstawiono w Tabeli 7.

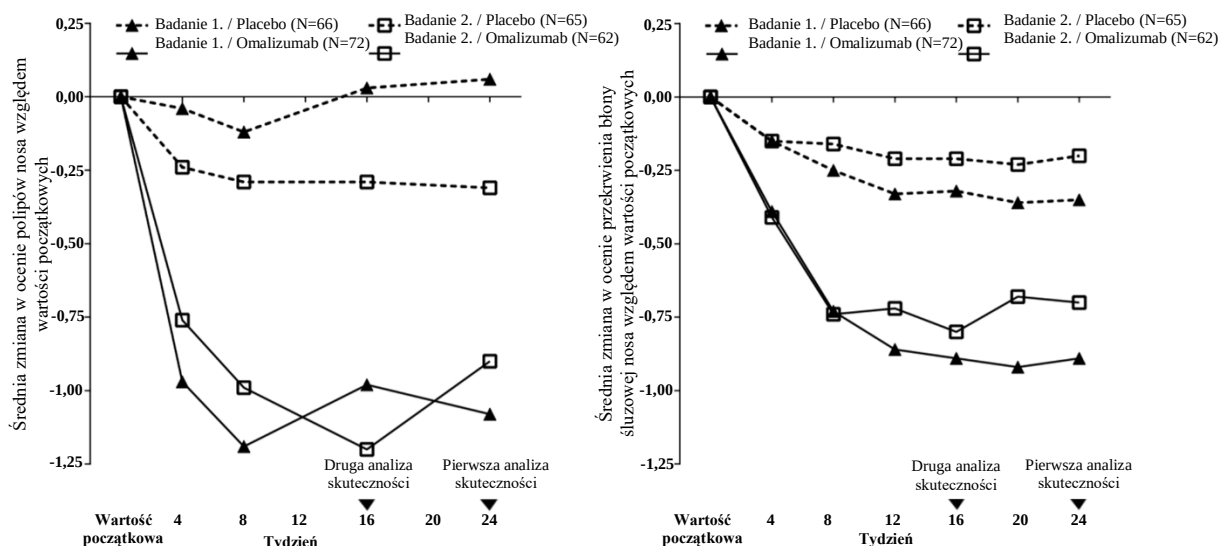
Tabela 7 Zmiana w tygodniu 24. względem wartości początkowych w wynikach klinicznych uzyskanych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa oraz w danych zbiorczych

	1. badanie dotyczące polipów nosa		2. badanie dotyczące polipów nosa		Zbiorcze wyniki badań dotyczących polipów nosa	
	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab
N	66	72	65	62	131	134
Wynik oceny polipów nosa						
Średnia wartość początkowa	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Różnica (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Wartość p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dniowy średni wynik dobowej oceny przekrwienia błony śluzowej nosa						
Średnia wartość początkowa	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Różnica (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Wartość p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Średnia wartość początkowa	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Różnica (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Wartość p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Średnia wartość początkowa	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Różnica (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Wartość p (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

UPSIT						
Średnia wartość początkowa	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Różnica (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Wartość p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS = najmniejszy kwadrat; CI = przedział ufności; TNSS = suma wszystkich objawów dotyczących nosa (ang. Total nasal symptom score); SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących zatok i nosa (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); UPSIT = test identyfikacji zapachów (ang. University of Pennsylvania Smell Identification Test); MID = minimalna istotna różnica.

Rycina 1 Średnia zmiana w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa względem stanu początkowego i średnia zmiana w wyniku oceny polipów nosa względem stanu początkowego w poszczególnych grupach terapeutycznych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa



We wcześniej zaplanowanej zbiorczej analizie leczenia doraźnego (stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych przez ≥ 3 kolejne dni lub chirurgiczne usunięcie polipów nosa) podczas 24-tygodniowego okresu leczenia odsetek pacjentów wymagających leczenia doraźnego był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z placebo (odpowiednio 2,3% w porównaniu z 6,2%). Iloraz szans zastosowania leczenia doraźnego w grupie leczonej omalizumabem w porównaniu z placebo wynosił 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). W żadnym z badań nie zgłaszano zabiegów chirurgicznych w obrębie zatok i nosa.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu u pacjentów z CRSwNP, którzy uczestniczyli w badaniach 1 i 2 dotyczących polipów nosa, oceniano w otwartym badaniu rozszerzonym. Dane dotyczące skuteczności z tego badania sugerują, że korzyść kliniczna uzyskana w 24. tygodniu utrzymywała się do 52. tygodnia. Dane dotyczące bezpieczeństwa były ogólnie zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa omalizumabu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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 omalizumabu 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 w przypadku pacjentów z astmą alergiczną; 18 do 75 lat w przypadku pacjentów z CRSwNP), 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
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 20

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego 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

Produkt leczniczy Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolce do jednorazowego użycia.

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

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 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.

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**

05/2025

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 linii komórek jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym do terapii kortykosteroidami donosowymi u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z ciężkim CRSwNP, u których terapia kortykosteroidami donosowymi nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby.

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 powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy, przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP) lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Dawkowanie

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Dawkowanie w astmie alergicznej i CRSwNP podlega tym samym zasadom dawkowania. Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania w tych wskazaniach. 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 omalizumabu w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci z astmą alergiczną i początkowym 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 alergenry całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki.

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg nie mieszczą się w granicach wartości podanych w tabelach, nie powinni przyjmować omalizumabu.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

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

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknień	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 fiolki 150 mg.

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki omalizumabu (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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

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

	Masa ciała (kg)									
Początko we wartości IgE (j.m./ml)	≥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									
>100-200	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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Niewystarczające dane dotyczące zalecanej dawki				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*W badaniach rejestracyjnych dotyczących CRSwNP nie badano pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg.

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Astma alergiczna

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

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP zmiany w punktowym wyniku oceny polipów nosa (ang. nasal polyps score, NPS) i w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (ang. nasal congestion score, NCS) były obserwowane po 4 tygodniach. Potrzebę kontynuacji leczenia należy poddawać okresowej ocenie biorąc pod uwagę ciężkość choroby u pacjenta i poziom kontroli objawów.

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Przerwanie leczenia 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 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 zostało przerwane na co najmniej rok.

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

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

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 w tym wskazaniu opisano w punkcie 5.1.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania omalizumabu 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 omalizumab należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W astmie alergicznej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

W CRSwNP nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

W przewlekłej pokrzywce spontanicznej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności omalizumabu u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Omalizumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dawki większe niż 150 mg (Tabela 1) należy podzielić pomiędzy dwa lub więcej miejsc wstrzyknięć.

Produkt leczniczy Xolair w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne

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

Działania omalizumabu 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 pokarmową, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować omalizumabu w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania omalizumabu 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 omalizumab w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia omalizumabem w astmie alergicznej lub CRSwNP. 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, nawet po długim okresie stosowania. Jednakże, większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia omalizumabu, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Większość reakcji anafilaktycznych występowała podczas zastosowania pierwszych 3 dawek omalizumabu. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu omalizumabu. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu omalizumabu. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać stosowanie omalizumabu i wprowadzić właściwe leczenie. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko omalizumabowi 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 omalizumabem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce), dlatego omalizumab 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. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji omalizumabu z innymi produktami leczniczymi lub szczepionkami. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi, zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy, CRSwNP lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Astma alergiczna

W badaniach klinicznych omalizumab 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 omalizumabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których omalizumab stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu w monoterapii.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych omalizumab był stosowany w skojarzeniu z mometazonem w postaci aerozolu podawanego donosowo zgodnie z zapisami w protokole. Do innych często stosowanych produktów leczniczych podawanych jednocześnie należały: inne kortykosteroidy donosowe, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptorów leukotrienowych, leki adrenergiczne/leki sympatykomimetyczne oraz miejscowe donosowe leki znieczulające. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby jednoczesne stosowanie tych innych często podawanych produktów leczniczych wpływało na bezpieczeństwo stosowania omalizumabu.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej pokrzywki spontanicznej omalizumab 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 omalizumab 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

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300 -1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży na podstawie rejestru ciąż i zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie wskazują, że omalizumab wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód / noworodka. Prospektywne badanie rejestru ciąż (EXPECT) obejmujące 250 ciężarnych kobiet z astmą, u których wystąpiła ekspozycja na omalizumab wykazało, że częstość występowania poważnych wad wrodzonych była podobna (8,1% w porównaniu z 8,9%) w grupie pacjentek z badania EXPECT i w grupie pacjentek z chorobą o podobnej charakterystyce (astma umiarkowana i ciężka). Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Omalizumab przenika przez barierę łożyskową. Jednak badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelników, z wyjątkiem ludzi, z większą wrażliwością względną u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny G (IgG) są obecne w mleku ludzkim i dlatego oczekuje się, że omalizumab będzie obecny w mleku ludzkim. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka (patrz punkt 5.3).

Badanie EXPECT, w którym wzięło udział 154 niemowląt, które były narażone na omalizumab podczas ciąży i karmienia piersią, nie wykazało działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. Interpretacja danych może być zakłócona z powodu ograniczeń metodologicznych badania, w tym małych rozmiarów próby i braku randomizacji w projekcie badania.

Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają proteolizie jelitowej i mają słabą biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na noworodki / niemowlęta karmione piersią. W związku z tym, jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie omalizumabu w okresie 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 oddzielnym badaniu nieklinicznym dotyczącym genotoksyczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych w astmie alergicznej 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 miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku ≥ 18 lat z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zawroty głowy, ból stawów, ból w nadbrzuszu i reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku.

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 pacjentów z astmą allergiczną i CRSwNP, 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 i CRSwNP

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	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	
Często	Ból stawów†
Rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
Nieznana	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

[#]: Często w badaniach dotyczących polipów nosa

†: Częstość nieznana w badaniach dotyczących astmy alergicznej

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 dawce i leczonej populacji (z istotnymi różnicami w odniesieniu do czynników ryzyka, chorób współistniejących, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych 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.	Zbiórce 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.	Zbiórce 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.

W 48-tygodniowym badaniu 81 pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną otrzymywało omalizumab w dawce 300 mg podawanej co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach z przewlekłą pokrzywką spontaniczną trwających 24 tygodnie.

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. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytonii, w tym ciężkie przypadki.

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 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Mechanizm działania

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (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. 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.

Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach. Omalizumab hamuje stan zapalny wywołany przez IgE, o czym świadczy zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi i tkankach oraz zmniejszenie stężenia mediatorów reakcji zapalnej, w tym IL-4, IL-5 i IL-13 wytwarzanych przez komórki wrodzonego i adaptacyjnego układu immunologicznego oraz komórki nieimmunologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Astma alergiczna

Uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych omalizumabem 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 omalizumabem, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CRSwNP leczenie omalizumabem spowodowało zmniejszenie stężenia wolnej IgE w surowicy (o około 95%) oraz zwiększenie stężenia całkowitej IgE w surowicy, w stopniu podobnym, jaki obserwowano u pacjentów z astmą alergiczną. Stężenia całkowitej IgE w surowicy zwiększyły się w wyniku powstania kompleksów omalizumab-IgE, których szybkość eliminacji była mniejsza w porównaniu z wolną IgE.

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 omalizumabu stężenie wolnej IgE wzrosło do wartości przed leczeniem w ciągu 16-tygodniowego okresu dalszej obserwacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Astma alergiczna

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu 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 (FEV_1 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 omalizumabu 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 omalizumabu 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 omalizumabem było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 omalizumab 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 omalizumabu w ciężkiej astmie. Tabela 6 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 6. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Omalizumab	Placebo
	N=209	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 omalizumabu w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie omalizumabem 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 omalizumabu 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 omalizumabem 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 omalizumabem 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 omalizumab, 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 produktów leczniczych stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach uznano, że u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych omalizumabem osiągnięto wyraźną poprawę lub całkowitą kontrolę astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omalizumabu 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 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ 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 produktów leczniczych zawierających agonistę 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omalizumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z CRSwNP (Tabela 8). Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo podskórnie co 2 lub 4 tygodnie (patrz punkt 4.2). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe mometazonem w postaci donosowej przez cały czas trwania badania. Wcześniejszy zabieg operacyjny w obrębie nosa lub zatok lub wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych nie były warunkiem koniecznym przy włączeniu do tych badań. Pacjenci otrzymywali omalizumab lub placebo przez 24 tygodnie, po których następował 4-tygodniowy okres obserwacji. W Tabeli 7 przedstawiono dane demograficzne i początkową charakterystykę pacjentów, w tym jednocześnie występujące choroby alergiczne.

Tabela 7 Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących polipów nosa

Parametr	1. badanie dotyczące polipów nosa N=138	2. badanie dotyczące polipów nosa N=127
Średni wiek (lata) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mężczyzn	63,8	65,4
Pacjenci stosujący kortykosteroidy ogólnoustrojowe w poprzednim roku (%)	18,8	26,0
Wynik obustronnej endoskopowej oceny polipów nosa (NPS): średnia (SD), zakres 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS): średnia (SD), zakres 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Wynik oceny zmysłu powonienia: średnia (SD), zakres 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Całkowity wynik SNOT-22: średnia (SD) zakres 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Liczba eozynofiliów we krwi (komórki/ μ l): średnia (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Stężenie całkowitej IgE j.m./ml: średnia (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Łagodna (%)	37,8	32,5
Umiarkowana (%)	58,1	58,4
Ciężka (%)	4,1	9,1
Choroba dróg oddechowych zaostrzona przez aspirynę (%)	19,6	35,4
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	43,5	42,5

SD = odchylenie standardowe; SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących zatok i nosa (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); IgE = immunoglobulina E; j.m. = jednostki międzynarodowe. W przypadku NPS, NCS i SNOT-22 wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: punktowy wynik obustronnej oceny polipów nosa (NPS) i średni dobowy wynik oceny przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS) w tygodniu 24. W

obu badaniach 1. i 2. dotyczących polipów nosa u pacjentów, którzy otrzymywali omalizumab, obserwowano statystycznie znaczącą większą poprawę w NPS i średnim tygodniowym wyniku NCS w tygodniu 24. względem wartości początkowej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wyniki badań 1. i 2. dotyczących polipów nosa przedstawiono w Tabeli 8.

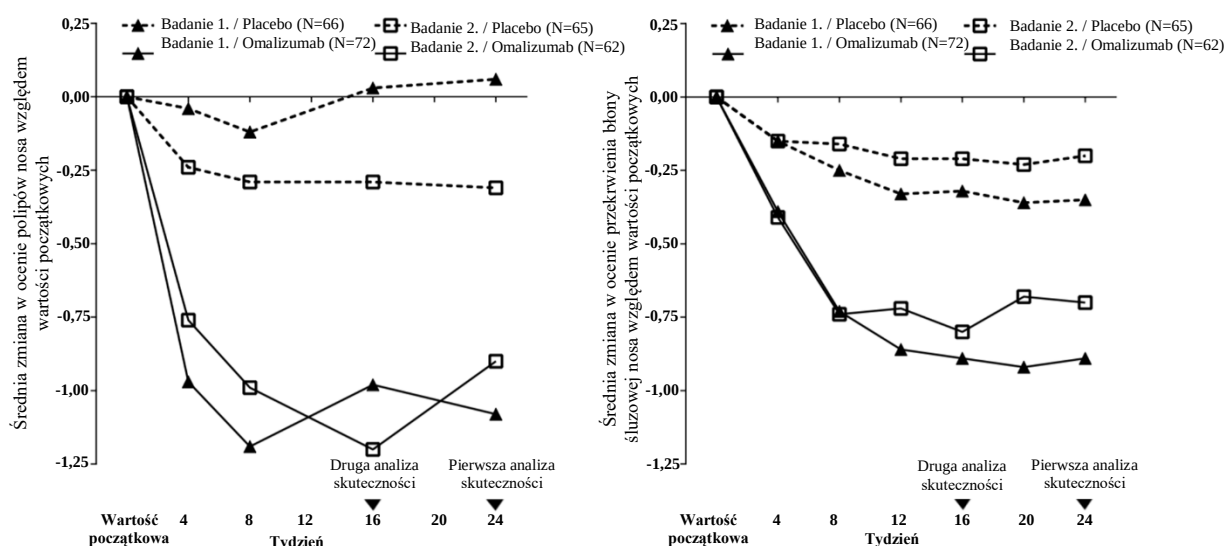
Tabela 8 Zmiana w tygodniu 24. względem wartości początkowych w wynikach klinicznych uzyskanych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa oraz w danych zbiorczych

	1. badanie dotyczące polipów nosa		2. badanie dotyczące polipów nosa		Zbiórce wyniki badań dotyczących polipów nosa	
	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab	Placebo	Omalizu mab
N	66	72	65	62	131	134
Wynik oceny polipów nosa						
Średnia wartość początkowa	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Różnica (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Wartość p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dniowy średni wynik dobowej oceny przekrwienia błony śluzowej nosa						
Średnia wartość początkowa	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Różnica (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Wartość p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Średnia wartość początkowa	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Różnica (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Wartość p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Średnia wartość początkowa	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Różnica (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Wartość p (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

UPSIT						
Średnia wartość początkowa	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Zmiana w średniej obliczona metodą LS w tygodniu 24.	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Różnica (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Wartość p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=najmniejszy kwadrat; CI = przedział ufności; TNSS = suma wszystkich objawów dotyczących nosa (ang. Total nasal symptom score); SNOT-22 = kwestionariusz oceny dolegliwości dotyczących zatok i nosa (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22); UPSIT = test identyfikacji zapachów (ang. University of Pennsylvania Smell Identification Test); MID = minimalna istotna różnica.

Rycina 1 Średnia zmiana w wyniku oceny przekrwienia błony śluzowej nosa względem stanu początkowego i średnia zmiana w wyniku oceny polipów nosa względem stanu początkowego w poszczególnych grupach terapeutycznych w 1. i 2. badaniu dotyczącym polipów nosa



We wcześniej zaplanowanej zbiorczej analizie leczenia doraźnego (stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych przez ≥ 3 kolejne dni lub chirurgiczne usunięcie polipów nosa) podczas 24-tygodniowego okresu leczenia odsetek pacjentów wymagających leczenia doraźnego był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z placebo (odpowiednio 2,3% w porównaniu z 6,2%). Iloraz szans zastosowania leczenia doraźnego w grupie leczonej omalizumabem w porównaniu z placebo wynosił 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). W żadnym z badań nie zgłaszano zabiegów chirurgicznych w obrębie zatok i nosa.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu u pacjentów z CRSwNP, którzy uczestniczyli w badaniach 1 i 2 dotyczących polipów nosa, oceniano w otwartym badaniu rozszerzonym. Dane dotyczące skuteczności z tego badania sugerują, że korzyść kliniczna uzyskana w 24. tygodniu utrzymywała się do 52. tygodnia. Dane dotyczące bezpieczeństwa były ogólnie zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa omalizumabu.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu 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 omalizumabu 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 kwalifikację 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 produktów leczniczych (w tym leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1) z powodu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Pacjenci otrzymywali omalizumab 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.

Pierwszorzędownym 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 9). Statystycznie istotne 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 9. 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 badanego produktu leczniczego.

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

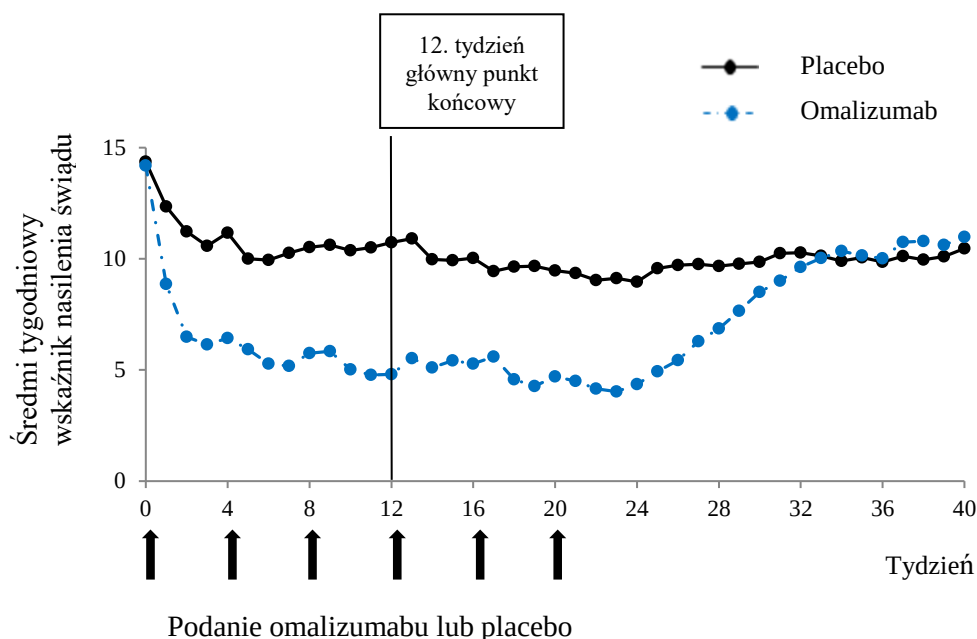
¹ Średnią LS oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA. Warstwy do stratyfikacji obejmowały początkowy tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu (<13 albo ≥13) oraz masę ciała na początku badania (<80 kg albo ≥80 kg).

² Wartość p uzyskano z t-testu ANCOVA.

Na rysunku 2 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 2 Średni tygodniowy wskaźnik nasilenia świądu w czasie, badanie 1 (populacja mITT)



BOCF (ang. baseline observation carried forward) = początkowa obserwacja przeniesiona dalej; mITT (ang. modified intention-to-treat population) = zmodyfikowana populacja z zamiarem 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).

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 $UAS7 \leq 6$.

W 48-tygodniowym badaniu 206 pacjentów w wieku od 12 do 75 lat zostało włączonych do 24-tygodniowego okresu otwartego leczenia omalizumabem w dawce 300 mg podawanej co 4 tygodnie. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w tym otwartym okresie badania zostali następnie losowo przydzieleni do leczenia omalizumabem w dawce 300 mg (81 pacjentów) lub placebo (53 pacjentów) podawanymi co 4 tygodnie przez kolejne 24 tygodnie.

U 21% pacjentów spośród tych, którzy byli leczeni omalizumabem przez 48 tygodni wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego (wynik $UAS7 \geq 12$ przez co najmniej 2 kolejne tygodnie po randomizacji w okresie od tygodnia 24. do tygodnia 48.) w porównaniu z 60,4% pacjentów otrzymujących placebo w tygodniu 48. (różnica -39,4%, $p < 0,0001$, 95% CI: -54,5%; -22,5%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Pacjenci z astmą alergiczną i przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej omalizumabu 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 w przypadku pacjentów z astmą alergiczną; 18 do 75 lat w przypadku pacjentów z CRSwNP), 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 anty-FcεRI lub jednocześnie 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 teratogennie, 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
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 20

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego 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 x 1) fiołki z proszkiem i 4 (4 x 1) ampułki z wodą do wstrzykiwań lub 10 (10 x 1) fiolek z proszkiem i 10 (10 x 1) 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

Produkt leczniczy Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolce do jednorazowego użycia.

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

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 dołożyć starań, by pobrać z fiołki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 1,2 ml.

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

05/2025

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